

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Ján Rosa

**Charakteristika velkých tepen u primární a
sekundární – endokrinní hypertenze**

**Large artery properties in primary and secondary –
endocrine hypertension**

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Praha 2010

O B S A H:

<u>1. Úvod</u>	5
<u>2. Arteriální systém a arteriální hypertenze</u>	7
2.1 Funkce arteriálního systému	7
2.2 Amplifikace	7
2.3 Změny tepenného systému u arteriální hypertenze	8
2.4 Arterial stiffness (tuhost cévní stěny)	10
2.5 Faktory ovlivňující tuhost cévní stěny	16
2.6 Terapeutické ovlivnění tuhosti cévní stěny	19
2.7 Vlastnosti velkých tepen u endokrinních forem arteriální hypertenze	20
<u>3. Patofyziologie vybraných forem arteriální hypertenze</u>	23
3.1 Rezistentní esenciální hypertenze	23
3.2 Primární hyperparatyreóza	24
3.3 Primární hyperaldosteronismus	29
3.4 Feochromocytom	32
<u>4. Cíle práce</u>	35
<u>5. Metodologie</u>	36
5.1 Vyšetření vlastností velkých tepen	36
5.2 Měření krevního tlaku	39
5.3 Schéma vyšetření vlastností velkých tepen	39
<u>6. Vlastní výsledky výzkumné práce</u>	40
6.1 Vztah mezi klinickým, 24hodinovým, průměrným denním a nočním krevním tlakem a tuhostí cévní stěny u esenciální hypertenze	40
6.2 Rychlost šíření pulzní vlny u primární hyperparatyreózy a efekt chirurgické terapie	45
6.3 Adrenalektomie u primárního hyperaldosteronismu snižuje tuhost cévní stěny	58
6.4 Faktory ovlivňující tuhost cévní stěny u feochromocytomu a efekt adrenalektomie	66
6.5 Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních typů primárního hyperaldosteronismu	73
<u>7. Diskuze a závěr</u>	80
<u>8. Summary</u>	83

<u>9. Vlastní publikace autora</u>	85
<u>10. Seznam použitých zkratek</u>	88
<u>11. Přílohy</u>	89
11.1 Prohlášení autora	89
11.2 Identifikační záznam s abstrakty a klíčovými slovy	90
<u>12. Použitá literatura</u>	92

Poděkování

Tato práce vznikla v rámci postgraduálního doktorského studijního programu v oboru fyziologie a patofyziologie člověka na III.interní klinice 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Poděkování patří především mému školiteli prof.MUDr.Jiřímu Widimskému jr., CSc. za odborné vedení studia a všestrannou podporu a pomoc. Za další podporu a cenné připomínky v průběhu studia a přípravě této práce děkuji celé hypertenziologické skupině, jmenovitě doc.MUDr.Robertu Holajovi, CSc., MBA, doc.MUDr.Tomáši Zelinkovi, CSc., as.MUDr.Branislavovi Štrauchovi, Ph.D., as.MUDr.Ondřeji Petrákovi, Ph.D., as.MUDr.Ivanu Raškovi, Ph.D. a MUDr.Danu Wichterlemu, Ph.D. za statistickou expertízu. Poděkování patří také přednostovi III.interní kliniky 1.LF UK a VFN prof.MUDr.Štěpánu Svačinovi, DrSc., MBA.

1. Úvod

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění. Její prevalence je 30 – 35 % v dospělé populaci, se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Podle doporučení European Society of Hypertension, European Society of Cardiology (ESH/ESC) z roku 2007 a České společnosti pro hypertenzi (ČSH) z roku 2007 se za hypertenzi v dospělosti považuje opakované zvýšení krevního tlaku (TK) na hodnoty rovné nebo větší 140/90 mmHg naměřené minimálně při dvou návštěvách. Definice a klasifikace krevního tlaku jsou uvedené v Tabulce č. 1 (Mancia, De Backer et al. 2007; Widimský, Cífková et al. 2008).

Kategorie	Systolický TK		Diastolický TK
Optimální TK	< 120	a	< 80
Normální TK	120 – 129	a/nebo	80 – 84
Vysoký normální TK	130 – 139	a/nebo	85 – 89
Hypertenze 1. stupně	140 – 159	a/nebo	90 – 99
Hypertenze 2. stupně	160 – 179	a/nebo	100 – 110
Hypertenze 3. stupně	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	< 90

Tabulka č. 1 Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku (v mmHg)

Podle etiologie rozdělujeme arteriální hypertenzi na:

1. esenciální (primární), kdy není známá primární organická příčina vzestupu TK. Její patogeneze je komplexní a při jejím vzniku se uplatňuje řada patogenetických mechanismů. Tvoří 90 – 95 % všech hypertoniků.
2. sekundární neboli symptomatická hypertenze, kdy je identifikovatelná příčina vzestupu TK. Vyskytuje se v 5 – 10 % případů všech hypertoniků. Význam správného rozpoznání sekundární hypertenze spočívá v možnosti a nutnosti její specifické terapie, u řady z nich s možností chirurgického řešení a vyléčení hypertenze. Mezi základní formy sekundární hypertenze patří renální, renovaskulární, endokrinní hypertenze (primární reninismus, feochromocytom s nadprodukcí katecholaminů, Connův syndrom při nadprodukci aldosteronu, Cushingův syndrom při nadprodukci kortizolu a hypertenzní formy

adrenogenitálního syndromu), hypertenze vyvolaná podáváním léků (glukokortikoidy, kontraceptiva, nesteroidní antiflogistika, imunosupresiva), hypertenze v těhotenství, hypertenze při koarktaci aorty nebo syndromu spánkové apnoe. Je známých několik endokrinních onemocnění, která jsou spojena s vyšším výskytem arteriální hypertenze, jako například onemocnění štítné žlázy a primární hyperparatyreóza. Pokud je vyloučena sekundární etiologie hypertenze a i přes intenzivní léčbu trvá nedostatečná kontrola krevního tlaku, mluvíme o rezistentní arteriální hypertenzi (Melmed, Kronenberg et al. 2007).

Tato práce se zabývá alterací kardiovaskulárního systému u vybraných forem arteriální hypertenze – rezistentní hypertenze, primární hyperparatyreózy, primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu. Výsledky této práce byly publikovány v renomovaných domácích a zahraničních časopisech s impact factorem a prezentovány na kongresech arteriální hypertenze.

2. Arteriální systém a arteriální hypertenze

Jednotlivé oddíly tepenného řečiště se morfologicky liší především složením cévní medie. Centrální oběh tvoří tepny elastického typu, s velkým množstvím elastinu a kolagenu. Stěna distálních velkých tepen je tvořena především hladkou svalovinou a elastinem. U hypertoniků zde nedochází k výraznějším změnám v poddajnosti. V rezistenčním řečišti převažuje hladká svalovina, kde vzhledem k malému průměru arteriol způsobí malá změna tonu svaloviny velký vzestup periferní rezistence.

2.1 Funkce arteriálního systému

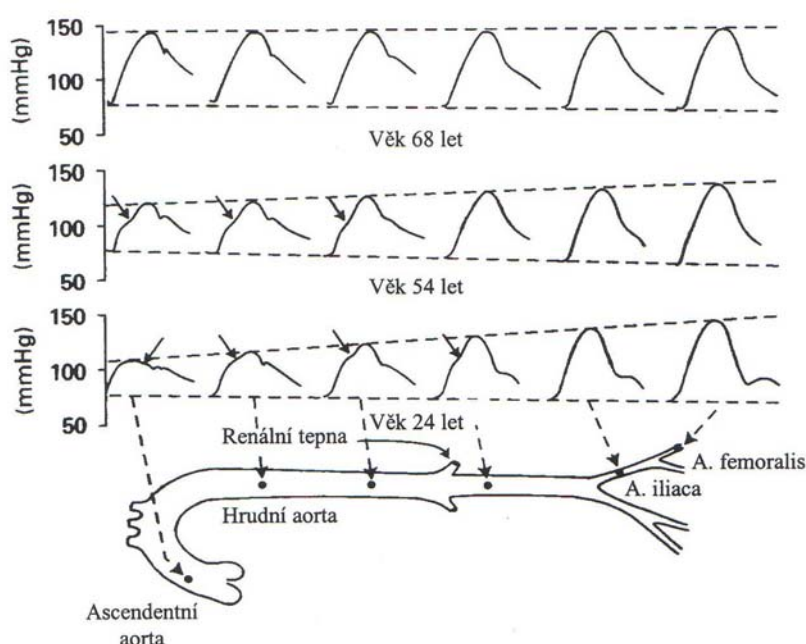
Mezi základní funkce tepen patří:

- 1) Zajištění přívodu krve periferním orgánům – *vedení krve (conduit function)*. Tato funkce je závislá především na průsvitu tepen. Účinnost dobrého vedení odráží střední TK, který se udržuje na stabilní hodnotě v průběhu celého tepenného systému. Hlavní poruchou funkce vedení je zúžení průsvitu tepny nebo její ucpání. K tomu dochází především na podkladě aterosklerózy a má za následek ischemii nebo infarkt tkáně zásobované příslušnou cévou. Projeví se periferně od postižené cévy.
- 2) Druhou úlohou je zmenšit tlakové oscilace vyvolané kontrakcemi levé komory srdeční a přeměnit přerušovaný krevní proud v plynulý – *nárazníková funkce (dampening function)*. Činnost srdce a nárazníková funkce jsou analogické tzv. „Windkessel modelu“ – modelu středověké hasičské stříkačky (O'Rourke 1995; Nichols, McDonald et al. 2005). Za normálních okolností se během systoly dostává do periferních tkání asi 40 % tepového objemu, zbylá krev zůstává ve velkých tepnách a je vypuzována během diastoly. Při selhání nárazníkové funkce centrálních tepen dochází k nadměrnému zvýšení systolického TK v centrálním řečišti, a tím k zvýšení afterloadu levé komory. Důsledky se projeví především proximálně od postiženého řečiště.

2.2 Amplifikace

Levá srdeční komora vypuzuje krev do tepenného systému velkého oběhu. Ten přivádí krev ke kapilárám, které perfundují tkáně a dodávají jim náležité množství kyslíku a živin. Střední krevní tlak se za normálních okolností udržuje na

stejně úrovni ve velkých tepnách a prudce klesá na úrovni rezistenčních cév, kde narůstá cévní odpor. Na rozdíl od konstantního středního tlaku se tlaková amplituda mění (Safar 1994). Postupem tlakové vlny velkými cévami se amplituda zvětšuje, a to především zvyšováním systolického TK, v menší míře snižováním diastolického TK. K tomuto jevu, tzv. *amplifikaci*, dochází především u mladých jedinců, kde rozdíl mezi systolickým TK v aortě a periferním systolickým TK, např. na brachiální tepně, může činit až 30 mmHg (Kroecker a Wood 1955). S věkem se amplifikace TK zmenšuje, takže u osob ve věku nad 60 let může být systolický TK v centrálním a periferním řečišti shodný. Příčiny tohoto jevu jsou komplexní a nejsou detailně objasněny, podílejí se na něm rozdílné mechanické vlastnosti stěny centrálních a periferních tepen. Lze říct, že amplifikace je důsledkem interakce mezi primární a odraženou tlakovou vlnou od periferie (Souček 2002). Viz Obr. č. 1



Obrázek č. 1. Schematické znázornění šíření tlakové vlny tepenným systémem u různých starých jedinců. Amplifikace je patrna u mladých jedinců, zatímco s postupujícím věkem ubývá. Dle (Widimský 2004).

2.3 Změny tepenného systému u arteriální hypertenze

Cévní stěna se mění na základě působení mechanických nebo jiných stimulů. K cévní remodelaci dochází na základě tenzního a střižního stresu (*tensile*, *shear stress*). Tenzní stres je síla, která vzniká působením tlakové vlny kolmo na cévní stěnu. Lze ji odvodit z Laplaceova zákona, je přímo úměrná krevnímu tlaku,

poloměru cévy a nepřímo úměrná tloušťce cévní stěny. Působí především na cévní medii a je příčinou hypertrofie cévní stěny a myokardu (Folkow 1982). Střížní stres je frikční síla, která vzniká působením proudové vlny krve. Působí podél cévní stěny. Je přímo úměrný rychlosti proudící krve a její viskozitě, nepřímo úměrný poloměru cévy. Působí především na endotel. K patologickým změnám dochází především při abnormálně nízkém střížním stresu, v místech větvení cév, které jsou predilekční pro rozvoj aterosklerózy (Souček 2002). Dochází zde k nedostatečné produkci vazodilatačních substancí, vyššímu tonu cévní medie a obleněnému průtoku (Malek, Alper et al. 1999).

Změny velkých tepen typické pro hypertenzi jsou dány především vyšším opotřebením při výrazněji působících mechanických stresech. Jsou obdobné změnám, ke kterým dochází s věkem (Safar 1994). Změny, které souvisí s věkem, byly dříve nazývány arterioskleróza, na rozdíl od aterosklerózy, jejíž příčiny jsou komplexní a kde hypertenze je pouze jedním z patogenetických faktorů. V současné době nejsou tyto pojmy přesně odlišované. Ateroskleróza je proces lokalizovaný na určitý úsek cévy, zatímco arterioskleróza je difúzní změna, ke které dochází především v centrálních tepnách elastického typu.

Ateroskleróza vzniká hlavně v intimální části a ve většině případů vede ke zúžení cév a její důsledky se projeví především distálně ischemií, poruchou vedení cévou. Na druhé straně, změny podmíněné stárnutím a hypertenzí vedou spíše k dilataci velkých cév a snížení jejich poddajnosti. Dochází k porušení nárazníkové funkce, ke zvýšení zátěže levé komory. Ve věku nad 80 let je plocha aorty 3–4x větší než ve 20 letech (Boutouyrie, Laurent et al. 1992). Věkové změny jsou přítomné ve všech populacích, jejich stupeň je závislý na výskytu hypertenze. Morfologické změny cévní stěny při dlouhotrvající hypertenzi jsou tedy lokalizovány především v cévní medii. Dochází k dezorganizaci, ztenčování a fragmentaci elastinových vláken. Stoupá obsah kolagenu, dochází k depozici vápníku (Intengan a Schiffrin 2001). Dochází sice k zesílení medie, ale zároveň k rozšíření cévy a jejímu prodloužení. Aorta se tedy stává vinutou. Dochází ke změně poddajnosti cévní stěny a ke zvýšení rigidity, a tedy k poruše nárazníkové funkce. Tyto změny mají, jak již bylo zmíněno, za následek zvýšení afterloadu myokardu levé komory a vzestup pulzního tlaku. Účinek hypertenze je zcela odlišný na proximální a distální velké tepny (Boutouyrie, Laurent et al. 1992; Sasamura, Kitamura et al. 2006). V centrálních arteriích jsou alterované geometrické (zvětšený průměr)

i mechanické (změna průměru během srdečního cyklu) vlastnosti. U distálních tepen není prokazatelná změna těchto vlastností při hypertenzi. Jejich odpověď na mechanické stimuly není tak výrazná jako u centrálních tepen a vzhledem k obsahu svaloviny jsou schopny výraznější změny cévního tonu jako odpovědi na humorální podněty (Boutouyrie, Laurent et al. 1992). Dochází k aktivní vazokonstrikci, která může být důsledkem dysfunkce endotelu tohoto cévního oddílu. Rychlost šíření pulzní vlny měřená na periferních velkých tepnách je vyšší než na aortě. Ve vyšším věku se prakticky tyto rychlosti vyrovnávají. Výjimku tvoří cerebrální tepny v oblasti Willisova okruhu, kde elastinová vlákna nejsou dostatečně chráněna vrstvou svaloviny, což může predisponovat k rozvoji Bouchardových aneurysmat s rizikem ruptury (Glagov, Vito et al. 1992).

Kromě mechanických faktorů se na cévní remodelaci podílí řada hormonálních působků, například systém renin-angiotensin-aldosteron, vegetativní nervový systém či systém endotelinový. Různými mechanismy dochází ke stimulaci fibroblastů cévní adventicie, k její transformaci v myofibroblasty, migraci do medie (Safar 2005).

U arteriální hypertenze dochází i k změnám rezistenčního řečiště. Hypertonici mají proti normotonikům silnější cévní medii a menší lumen arteriol. Uplatňují se 3 mechanismy – hypertrofie buněk hladké svaloviny, zvýšení citlivosti hypertrofované stěny na vazoaktivní substance, řidnutí arteriol a kapilár, označované jako rarefakce (Cooper a Heagerty 1997; Souček 2002).

2.4 Arterial stiffness (tuhost cévní stěny)

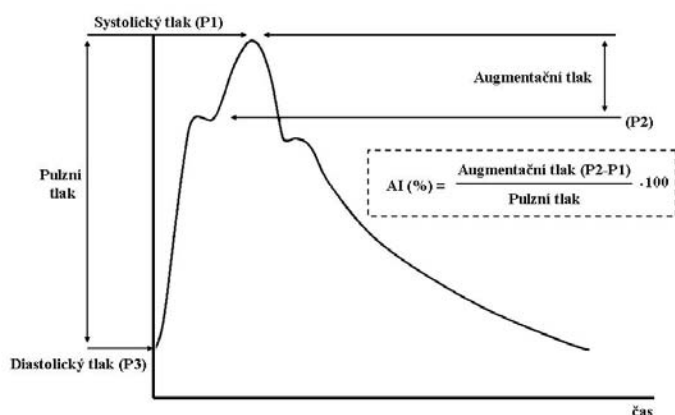
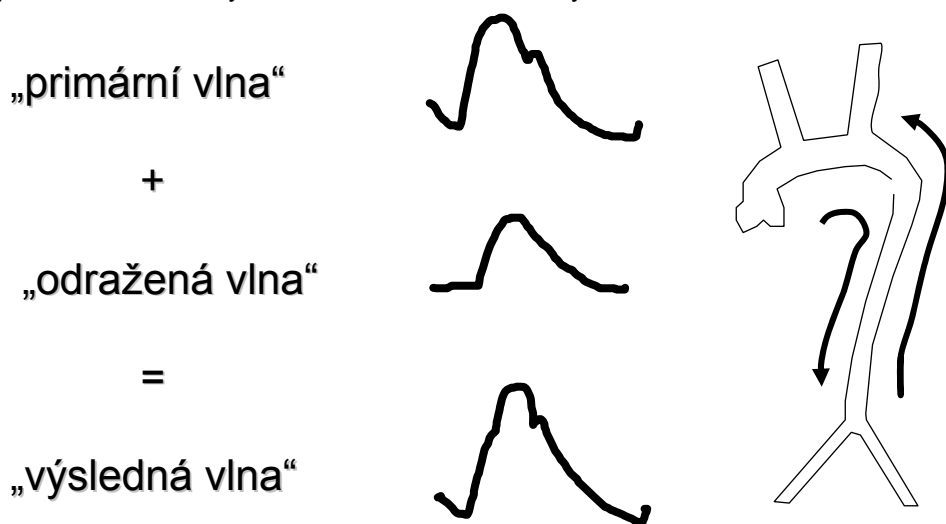
Existuje řada metod vyšetření funkčních vlastností velkých tepen neboli *cévní tuhosti (arterial stiffness)*. Rozlišujeme cévní tuhost: 1. systémovou, 2. regionální nebo segmentální a 3. lokální. Pro vyšetření jsou k dispozici metody přímé – invazivní a nepřímé – neinvazivní (Van Bortel, Duprez et al. 2002).

1. Systémová cévní tuhost.

V minulosti se k vyjádření míry systémové cévní tuhosti užíval pulzový tlak a tepový objem. Mnozí to však považují za velmi přibližné. Současné metody využívají analýzu pulzní vlny (*pulse wave analysis, PWA*), kterou lze získat pomocí aplanačního tonometru, nejčastěji z arteria radialis, kdy se intraarteriální tlak přenáší přes stěnu na senzor. Činností levé komory myokardu je generována dopředná, primární tlaková vlna, která se šíří podél velkých tepen do periferie, kde

se odráží a navrací zpět jako sekundární tlaková vlna. Jako místo odrazu se předpokládá počátek rezistenčního řečiště, kde dochází k největšímu větvení (Obr. č. 2). Vlastnosti primární tlakové vlny jsou závislé na funkci levé komory a následně na vlastnostech centrálních elastických tepen, zatímco sekundární vlna je dána především rychlostí šíření tlakové vlny a místem odrazu. Výsledná tlaková vlna, snímaná pomocí aplanačního tonometru, vzniká sumací primární a odražených vln (až 20. řádu). Další analýzou lze určit augmentační index (index navýšení TK) – míru efektu odražené vlny na celkovou amplitudu tlakové vlny (Obr. č. 3) (O'Rourke, Pauca et al. 2001).

Obrázek č. 2 Výsledná křivka snímaná pomocí aplanačního tonometru vzniká sumací dopřední, primární tlakové vlny a odražené, sekundární vlny.



Obrázek č. 3 Augmentační index. Záznam ukazuje navýšení systolického tlaku důsledkem časného návratu odražené vlny. Rozdíl tlaků mezi odraženou (sekundární) vlnou (P1) a dopřednou (primární) vlnou (P2) se označuje jako augmentační tlak. Poměr augmentačního tlaku k pulznímu tlaku se označuje jako augmentační index (AI). Zpracováno dle (Laurent, Cockcroft et al. 2006).

S rostoucím věkem dochází k časnějšímu odrazu vlny z periferie, celkově k vyšší amplitudě výsledné tlakové křivky, a tedy k vyššímu augmentačnímu indexu. Obecnou transferovou funkcí lze derivovat centrální tlakovou křivku a vypočítat hodnoty centrálního aortálního krevního tlaku a centrální augmentační index.

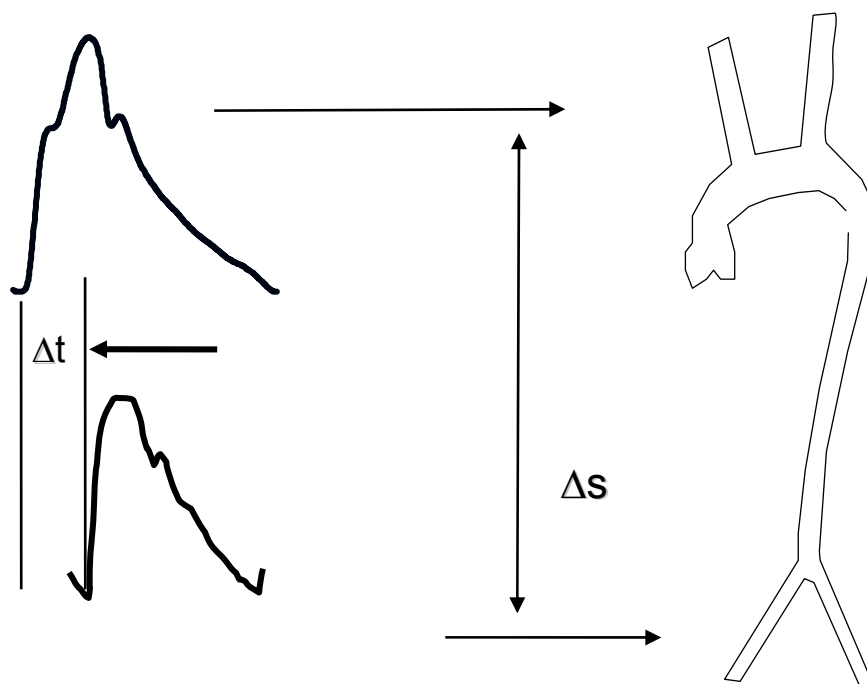
2. Regionální nebo segmentální tuhost cévní stěny

Regionální rigidita cévní stěny je měřena nepřímo pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (*pulse wave velocity, PWV*) v průběhu určitého segmentu. Její výhodou je, že lze studovat větší arteriální segment jako celek. PWV je nepřímo úměrná cévní distenzibilitě (DC) podle vzorce Bramwella-Hilla:

$$PWV = \sqrt{1/\rho \cdot DC}$$

kde ρ je denzita krve (Bramwell a Hill 1922). Podobně jako PWA, může být PWV měřena pomocí přístrojů s aplanačním tonometrem. PWV je vypočtena podle vzorce:

$$PWV = \text{vzdálenost } \Delta s \text{ (m)} / \text{časová vzdálenost } \Delta t \text{ (s)}$$



Obrázek č. 4 Rychlost šíření pulzní vlny (PWV). PWV je stanovena poměrem vzdálenosti sledovaného tepenného segmentu (vzdálenost mezi místy měření) Δs a časové vzdálenosti mezi patami křivky (stanovena pomocí EKG) Δt .

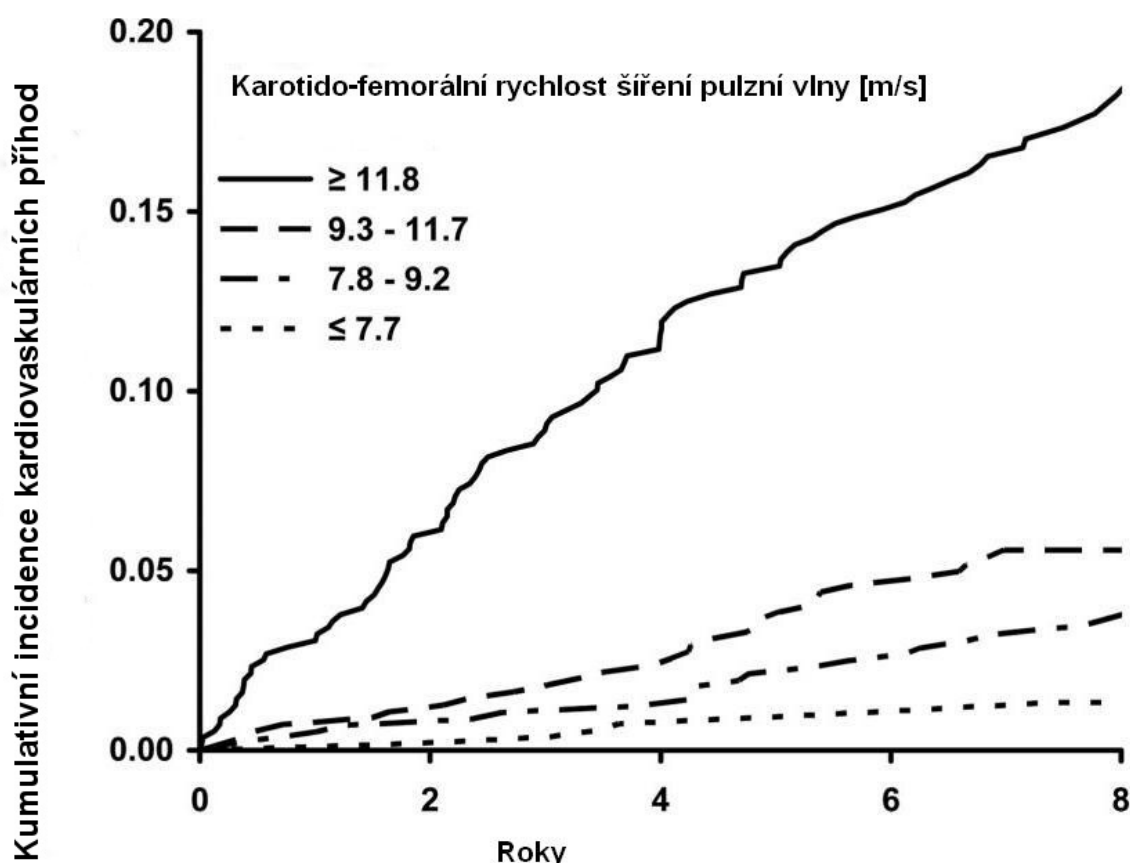
Hodnota PWV ve velké míře závisí od aktuálního TK. Přesnost metody se zvyšuje s větší vzdáleností měřeného úseku. Ta se obvykle měří pomocí krejčovského metru nebo kaliperu. V případě karotido-femorálního měření PWV přichází v úvahu 3 možnosti měření vzdáleností. 1. Určit celkovou vzdálenost mezi místem měření na karotidě a femorální tepně. 2. Od celkové vzdálenosti odečíst vzdálenost mezi místem měření na karotidě a incisura jugularis. 3. Od vzdálenosti mezi incisura jugularis a místem měření na femorální tepně odečíst vzdálenost mezi karotidou a incisurou (Asmar 1999; van der Heijden-Spek, Staessen et al. 2000). Způsob, jakým byla vzdálenost určena, je důležitá pro srovnávání jednotlivých populací. Časová vzdálenost je určena pomocí časového rozdílu mezi patami tlakových křivek na jednotlivých místech měření. Ty mohou být zaznamenány simultánně anebo postupně, kdy se časová vzdálenost určí pomocí EKG. Nejsou k dispozici studie srovnávající simultánní a postupné měření PWV. Když u PWA je důležitá „čistota“ tlakové křivky v celém průběhu, u PWV je důležitá především ascendentní část k určení paty křivky. Byla prokázána vysoká reprodukcibilita měření PWV pomocí přístroje Sphygmocor (AtCor Medical, West Ryde, Australia) (Siebenhofer, Kemp et al. 1999; Filipovský, Svobodová et al. 2000).

Je prokázané, že PWV je u hypertoniků vyšší proti normotenzním pacientům, i při srovnatelném krevním tlaku (u léčených hypertoniků) a věku (Avolio, Deng et al. 1985; Girerd, Chanudet et al. 1989; Asmar, Benetos et al. 1995). Právě karotido-femorální PWV představuje významný marker a prediktor kardiovaskulární a celkové mortality u hypertoniků, diabetiků, pacientů s terminálním onemocněním ledvin, starších jedinců, dokonce i u zdravých osob (Blacher, Guerin et al. 1999; Amar, Ruidavets et al. 2001; Laurent, Boutouyrie et al. 2001; Meaume, Benetos et al. 2001; Shoji, Emoto et al. 2001; Sutton-Tyrrell, Mackey et al. 2001; Boutouyrie, Tropeano et al. 2002; Cruickshank, Riste et al. 2002; Laurent, Katsahian et al. 2003; Pannier, Guerin et al. 2005; Shokawa, Imazu et al. 2005; Sutton-Tyrrell, Najjar et al. 2005; Guerin, Pannier et al. 2006; van Popele, Mattace-Raso et al. 2006; Willeum-Hansen, Staessen et al. 2006; Choi, Park et al. 2007; Zoungas, Cameron et al. 2007; Terai, Ohishi et al. 2008; Anderson, Sanders et al. 2009; Wang, Cheng et al. 2010). I po adjustaci na běžné rizikové faktory (věk, pohlaví, krevní tlak, lipidové spektrum, kouření, přítomnost diabetu) představuje měření PWV významný přínos v predikci kardiovaskulárních příhod. V populační studii

s 2232 osobami představovalo zvýšení karotido-femorální PWV o jednu směrodatnou odchylku 48% zvýšení rizika kardiovaskulární příhody (Obr. č. 5) (Mitchell, Hwang et al. 2010). Při sledování prognostického významu různých segmentů tepenného řečiště má největší význam právě aortální krevní řečiště posuzované pomocí karotido-femorální PWV (Tsuchikura, Shoji et al. 2010). Výsledky získané pomocí neinvazivního měření PWV jsou srovnatelné s invazivními studiemi (Choi, Kim et al. 2010). Tabulka č. 2 uvádí přehled prospektivních studií zabývajících se významem centrální PWV v predikci kardiovaskulárního rizika.

První autor, rok	Velikost vzorku	Věk	Délka sledování	Populace
Blacher, 1999	241	51	6	terminální onemocnění ledvin
Laurent, 2001	1980	50	9,3	esenciální hypertenze
Meaume, 2001	141	87	2,5	starší populace
Shoji, 2001	265	55	5,3	terminální onemocnění ledvin
Cruickshank, 2002	397	60	10	diabetes mellitus
Boutouyrie, 2002	1045	51	5,7	esenciální hypertenze
Laurent, 2003	1715	51	7,9	esenciální hypertenze
Pannier, 2005	305	53	5,8	terminální onemocnění ledvin
Shokawa, 2005	492	64	10	etnická minorita
Sutton Tyrrell, 2005	2488	73	4,6	starší populace
Mattace-Raso, 2006	2835	72	4	starší populace
Willum-Hansen, 2006	1678	55	9,4	obecná populace
Choi, 2007	497	58	2,6	pacienti s bolestí na hrudi
Zoungas, 2007	207	55	3,6	terminální onemocnění ledvin
Terai, 2008	676	62	4,8	esenciální hypertenze
Anderson, 2009	174	60	19,6	obecná populace
Wang, 2010	1272	52	15	obecná populace
Mitchell, 2010	2232	63	7,8	obecná populace

Tabulka č. 2 Přehled prospektivních studií zabývajících se významem centrální PWV v predikci kardiovaskulárního rizika. Zpracováno dle (Vlachopoulos, Aznaouridis et al. 2010).



Obrázek č. 5 Kaplan Meierová křivka kumulativní incidence první kardiovaskulární příhody po rozdělení pacientů podle kvartilů karotido-femorální PWV (Mitchell, Hwang et al. 2010).

Význam vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny během posledních let narůstá a tato metoda byla již dokonce implementována do Doporučení ESH/ESC (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology) z roku 2007 a ČSH (Česká společnost pro hypertenzi) z roku 2007 jako marker poškození cílových orgánů v predikci kardiovaskulárního rizika (Mancia, De Backer et al. 2007; Widimský, Cífková et al. 2008). V populační studii pomocí přístroje Complior byl 10. a 90. percentil aortální PWV 7,1 a 10,6 m/s u neléčené populace, 7,7 a 12,2 m/s u léčené populace (Amar, Ruidavets et al. 2001). V jiné studii pomocí přístroje Complior byla hodnota představující zvýšené kardiovaskulární riziko stanovena na 13 m/s (Blacher, Asmar et al. 1999). U starších jedinců byla pomocí přístroje PulsePen jako referenční hodnota stanovena hladina 13 m/s (Alecú, Labat et al. 2008). Na základě předchozích prospektivních mortalitních a morbiditních studií byla jako prahová hodnota zvýšené PWV stanovena hladina 12 m/s pro pacienty středního věku (Laurent, Boutouyrie et al. 2001; Willum-Hansen, Staessen et al.

2006). Hodnoty PWV však závisí na metodě měření PWV (druhu přístroje, místě měření, stanovení vzdálenosti mezi měřenými místy) a na studované populaci. V případě námi použitého přístroje (Sphygmocor) a metody měření vzdálenosti (viz dále) odpovídá tato hodnota přibližně 9 až 11 m/s (Rajzer, Wojciechowska et al. 2008).

3. Lokální tuhost cévní stěny

Lokální tuhost cévní stěny je měřena pomocí echo-tracking metod. Pomocí magnetické rezonance je dnes možné měření lokální cévní tuhosti i u hlubokých cév jako aorta.

2.5 Faktory ovlivňující tuhost cévní stěny

1. Věk. Věkem dochází k přirozené ztrátě elasticity velkých tepen. Asi do padesátého roku života dochází k rychlejšímu nárůstu augmentačního indexu než PWV, po padesátém roku věku je tento trend obrácený (McEniery, Yasmin et al. 2005). Jak již bylo zmíněno, s rostoucím věkem dochází ke snižování amplifikace, vyrovnávají se tedy hodnoty brachiálního a aortálního tlaku (Vlachopoulos a O'Rourke 2000; Wilkinson, Franklin et al. 2001). Tyto změny vysvětlují fakt, že u mladých osob je lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika diastolický krevní tlak, zatímco u starých lidí to je systolický krevní tlak (Davies a Struthers 2003; Namasivayam, McDonnell et al. 2009).

2. Srdeční frekvence. Srdeční frekvence má vliv převážně na faktory analýzy pulzní vlny, augmentační index. Při zvýšení tepové frekvence dochází ke zkrácení ejekční periody a snížení sumace primární a odražené tlakové vlny. Dochází tedy ke snížení augmentačního indexu asi o 4 % (při zvýšení srdeční frekvence o 10 tepů za minutu) (Wilkinson, Fuchs et al. 1998; Wilkinson, MacCallum et al. 2000). Proto se doporučuje adjustace augmentačního indexu na arbitrárně stanovenou frekvenci 75 tepů za minutu. Vztah tepové frekvence a PWV není zcela jasný, provedené studie jsou s kontroverzními výsledky (Wilkinson, Fuchs et al. 1998; Yasmin a Brown 1999; Lantelme, Mestre et al. 2002).

3. Tělesná výška. S větší tělesnou výškou je augmentační index nižší. Je to způsobené pozdějším odrazem tlakové vlny od periferie, a následně tedy nižší augmentací odraženou tlakovou vlnou (Hirata, Kawakami et al. 2006).

4. Pohlaví. Vliv pohlavních hormonů na vlastnosti velkých tepen není jednoznačně prokázán. In vivo byl zjištěn negativní efekt estrogenů na vzestup rychlosti šíření pulzní vlny u ovariectomovaných myší (Tatchum-Talom, Martel et al. 2002). Jiná studie zjistila při hormonální substituci postmenopauzálních žen pokles centrálních hemodynamických parametrů (Scuteri, Lakatta et al. 2001). Pohlavní rozdíly augmentačního indexu jsou tedy vysvětlovány převážně tělesnou výškou. Zdá se, že rychlost šíření pulzní vlny není významně ovlivněna pohlavím (Yasmin a Brown 1999).

5. Jídlo. Vyšetřování vlastností velkých tepen by nemělo být provedeno po jídle, protože uvolňování inzulinu ovlivňuje augmentační index (Westerbacka, Tamminen et al. 2004).

6. Arteriální hypertenze. Krevní tlak patří mezi hlavní determinanty ovlivňující tuhost cévní stěny. Vztah mezi arteriální hypertenzí a tuhostí cévní stěny je reciproční. Hypertenze vede ke zvýšení tuhosti cévní stěny, ale zvýšená tuhost cévní stěny způsobuje vzestup krevního tlaku, převážně systolického, a je podkladem pro vznik izolované systolické hypertenze ve stáří (Hallock a Benson 1937; O'Rourke 1995). Změny PWV jsou u pacientů s rodinnou anamnézou hypertenze patrné již u počínající hypertenze, což vede k hypotéze, že esenciální hypertenze je primárně poruchou cévní stěny (Meaney, Samaniego et al. 1999; Celik, Iyisoy et al. 2006). Mechanismy nejsou přesně známy. Příjem soli v potravě představuje významný rizikový faktor hypertrofie cévní medie a levé komory srdeční. Zvýšené hladiny sodíku vedou ke zvýšenému influxu sodíku do buněk hladkého svalstva a k následné stimulaci fibroprodukce (Avolio, Deng et al. 1985; Jaeckel a Simon 2003).

7. Ateroskleróza. I když je prokázána funkční alterace velkých tepen u pacientů s klinicky manifestním aterosklerotickým postižením (Weber, Auer et al. 2004), vyšetřením rychlosti šíření pulzní vlny či faktory analýzy pulzní vlny nelze predikovat tíži aterosklerotického postižení (O'Rourke, Pauca et al. 2001). Arteriální hypertenze se podílí na rozvoji endoteliální dysfunkce, která je iniciálním procesem aterosklerózy. Byla zjištěna korelace mezi rychlostí šíření pulzní vlny a markery endoteliální dysfunkce (Yasmin, McEniery et al. 2004; Mahmud a Feely 2005; Yasmin, McEniery et al. 2005; McEniery, Wallace et al. 2006; Wallace, Yasmin et al. 2007). Ve vztahu k ateroskleróze je nutné zmínit vliv dyslipidémie. Výsledky studií u pacientů s vrozenými či získanými formami dyslipidémie jsou inkonzistentní.

Porucha metabolismů lipidů však nejspíše má podíl na zvýšené tuhosti cévní stěny (Wilkinson, Prasad et al. 2002; Alagona, Soro et al. 2003; Pirro, Schillaci et al. 2004; ter Avest, Holewijn et al. 2007). Svědčí pro to i pozitivní efekt terapie statiny na vlastnosti velkých tepen (Raison, Rudnichi et al. 2002; Efrati, Averbukh et al. 2007). Dosud však u pacientů s arteriální hypertenzí a dyslipidemií nebyla zjištěna asociace mezi hladiny lipidového spektra a hemodynamickými parametry (Saba, Roman et al. 1999; Dart, Gatzka et al. 2004).

8. Diabetes mellitus. U pacientů s porušenou glukózovou homeostázou nebo diabetem mellitem byla zjištěna zvýšená tuhost cévní stěny (Lehmann, Gosling et al. 1992; Brooks, Molyneaux et al. 1999; Cameron, Bulpitt et al. 2003; Henry, Kostense et al. 2003; Schram, Henry et al. 2004). Navíc je rychlost šíření pulzní vlny významně vyšší u hypertoniků s diabetem proti esenciálním hypertonikům (Tedesco, Natale et al. 2004). U pacientů s diabetem I. a II. typu bylo potvrzené, že hodnota PWV je nezávislým prediktorem mortality (Cruickshank, Riste et al. 2002). Vysvětlení je několik. Nabízí se toxický účinek hyperglykémie, neenzymová glykace strukturálních proteinů velkých tepen s tvorbou pokročilých produktů glykace (advanced glycation end-products), které se navzájem propojují kovalentními vazbami a ztrácejí svoji základní funkci (Singh, Barden et al. 2001; Vaitkevicius, Lane et al. 2001). Dochází k proliferaci buněk cévní stěny, změně matrix cévní stěny s rozvojem rezistence na enzymatickou degradaci a aktivace chronického zánětu, což má za následek endoteliální dysfunkci (Anděl 2001). Byla zjištěna korelace mezi rychlostí šíření pulzní vlny a plasmatickou koncentrací inzulinu (Koizumi, Shimizu et al. 2003; Kasayama, Saito et al. 2005). Hyperglykémie při hyperinzulinismu může aktivovat osu renin-angiotensin-aldosteron s expresí receptoru pro angiotensin I v cévní stěně a následné stimulaci fibroprodukce (Zieman, Melenovsky et al. 2005).

9. Jiné. Z dalších faktorů, které mají vliv na tuhost cévní stěny, je nutné zmínit nikotinismus (Levenson, Simon et al. 1987), chronické renální selhání (London, Blacher et al. 2001; Blacher, Safar et al. 2002), abdominální obezitu (Sutton-Tyrrell, Newman et al. 2001), hyperhomocysteinémii (Yasmin, Falzone et al. 2004).

2.6 Terapeutické ovlivnění tuhosti cévní stěny

Tuhost cévní stěny můžeme ovlivnit farmakologickou i nefarmakologickou intervencí. Byl potvrzen efekt pravidelné fyzické aktivity (Cameron a Dart 1994), redukce tělesné hmotnosti (Balkestein, van Aggel-Leijssen et al. 1999), sníženého příjmu solí v potravě (Avolio, Clyde et al. 1986) a nízké dávky alkoholu (Mattace-Raso, van der Cammen et al. 2005). Jelikož jednou z hlavních determinant tuhosti cévní stěny je krevní tlak, terapie vedoucí ke snížení krevního tlaku snižuje i tuhost cévní stěny. Ne vždy se však jedná o nezávislý vliv léku na krevní tlak. Vliv jednotlivých skupin léků na tepenné vlastnosti je shrnutý v Tabulce č. 3. Největší studií srovnávající různá antihypertenziva je CAFE – Conduit Artery Function Evaluation Study (Williams, Lacy et al. 2006), která vznikla jako podstudie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) a byla provedena u hypertoniků s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory. Ukázala, že kombinační léčba dihydropiridinem a inhibítorem ACE vedla k podobnému snížení periferního tlaku jako referenční léčba atenololem a thiazidovým diuretikem. První skupina však signifikantně více snížila centrální systolický krevní tlak. Tento rozdíl může vysvětlovat, proč je kombinace novějších antihypertenziv účinnější ve snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u vysoko rizikových hypertoniků.

Novým léčebním přístupem může být použití látek, které ruší křížové vazby mezi molekulami bílkovin. Vznik křížových vazeb je důsledek glykace proteinů. Pokud jsou jejich molekuly navzájem provázány křížovými vazbami, má vazivo větší tuhost (Filipovský 2007). Ve výzkumu je látka, která katalyticky narušuje tyto vazby – alagebrium. Bylo úspěšně dokončeno několik studií 2. a 3. fáze klinického zkoušení zaměřených na tepenné vlastnosti (Kass, Shapiro et al. 2001; Zieman, Melenovsky et al. 2007). Léčba byla bezpečná a dobře snášená, výskyt nežádoucích účinků byl stejný při aktivní léčbě jako při placebu. Navíc tato léčba byla účinná u skupiny starších nemocných, kdy tuhost cévní stěny je v popředí patologických změn vedoucích k hypertenzi a kdy je hypertenze často obtížně léčebně ovlivnitelná.

Léková skupina	Generický název léku	PWV	AI
Diuretika	<i>Hydrochlorothiazid</i>	↔	↔
	<i>Indapamid</i>	↔	↔
Beta blokátory	<i>Bisoprolol</i>	↓	N
	<i>Atenolol</i>	↓	↔ / ↑
	<i>Metoprolol</i>	↔	N
Blokátory kalciového kanálu	<i>Amlodipin</i>	↔	↓
	<i>Lacidipin, Nifedipin</i>	↓	↓
	<i>Verapamil</i>	↓	N
Alfa blokátory	<i>Doxazosin</i>	↔	↓
ACE inhibitory	<i>Perindopril</i>	↓	↓
	<i>Ramipril</i>	↓	↓
AT1 blokátory	<i>Losartan</i>	↓	↓
	<i>Valsartan</i>	↓	↓
Antagonisté aldosteronu	<i>Spironolakton</i>	↓	↓
	<i>Eplerenon</i>	↓	↓
Statiny	<i>Simvastatin</i>	↔	↓
	<i>Atorvastatin</i>	↔ / ↓	N
Vazodilatační léky	<i>Nitráty</i>	↔	↓
	<i>Sildenafil</i>	↓	↓
PPAR – γ ligandy	<i>Rosiglitazon</i>	↓	↓

↓ – signifikantní snížení; ↔ – bez efektu léčby; N – nebylo stanoveno

Tabulka č. 3. Efekt vybraných lékových skupin na aortální rigiditu měřenou pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) a augmentačního indexu (AI). Volně zpracováno dle (Safar a O'Rourke 2006; Mahmud 2007).

2.7 Vlastnosti velkých tepen u endokrinních forem hypertenze

U endokrinních forem hypertenze lze díky hormonální nadprodukci očekávat změny vlastností velkých tepen. U primárního hyperladosteronismu je většinou přítomná těžká hypertenze, navíc se sdružuje natrium retenční efekt aldosteronu

v kombinaci s jeho přímým fibroproliferčním působením (Brown 2005). U hypertenzních jednostranně nefrektomovaných krys docházelo při dietě s vysokým obsahem soli spolu s podáváním aldosteronu k signifikantnímu vzestupu cévní tuhosti s akumulací fibronektinu v cévní stěně (Lacolley, Labat et al. 2002). U pacientů s esenciální hypertenzí byla zjištěna korelace poměru renin-aldosteron s centrálními hemodynamickými parametry, ne však s rychlostí šíření pulzní vlny. Terapie spironolaktonem vedla k významnému poklesu těchto parametrů, navíc i k poklesu PWV. Při diuretické terapii došlo pouze k poklesu periferního klinického krevního tlaku při nezměněné PWV (Mahmud a Feely 2005). V předchozí práci našeho pracoviště (Štrauch, Petrák et al. 2006) jsme prokázali signifikantně vyšší rychlost šíření pulzní vlny u pacientů s primárním hyperaldosteronismem proti pacientům s esenciální hypertenzí, a to nezávisle na sledovaných klinických parametrech, včetně klinického krevního tlaku a tlaku při 24hodinovém monitorování. I když se jako hlavní determinant změn stěny velkých tepen předpokládá nadprodukce aldosteronu, nezjistili jsme korelaci ani hladin aldosteronu, ani plasmatické reninové aktivity s rychlostí šíření pulzní vlny. Jedním z vysvětlení je, že naměřené hladiny neodpovídají chronické nadprodukci aldosteronu, anebo že plasmatické hladiny aldosteronu neodpovídají lokální produkci aldosteronu v cévní stěně (Lijnen a Petrov 2000). U pacientů s primárním hyperaldosteronismem byla proti pacientům s esenciální hypertenzí zjištěna vyšší karotidální intimo-mediální tloušťka (Holaj, Zelinka et al. 2007).

U feochromocytomu nebyly vlastnosti velkých tepen dosud publikovány. V důsledku paroxysmální či trvalé hypertenze, potencované zvýšenou variabilitou krevního tlaku (Zelinka, Štrauch et al. 2004), ale i v důsledku přímého působení katecholaminů na cévní stěnu s doprovodní poruchou glukózové tolerance či diabetem lze přepokládat změněné vlastnosti velkých tepen. In vitro byl prokázán přímý vliv noradrenalinu na proliferaci a hypertrofii buněk hladké svaloviny a fibroblastů cév prostřednictvím alfa 1 adrenergických receptorů (Faber, Yang et al. 2001; Zhang a Faber 2001; O'Callaghan a Williams 2002). In vivo byl popsán vztah noradrenalinu k hypertrofii cévní stěny (Johnson, Grignolo et al. 1983; Jonsson, Head et al. 1992). Podobně byl popsán vztah sympatoadrenálního systému k remodelaci tepen (Dineno, Jones et al. 2000). Dvacetiletá prospektivní studie s hypertonií prokázala, že noradrenalin je prediktorem nárůstu indexu hmotnosti levé komory, nezávisle na krevním tlaku či body mass indexu (Strand,

Gudmundsdottir et al. 2006). U pacientů s feochromocytomem byla popsána vyšší intimo-mediální tloušťka karotid proti pacientům s esenciální hypertenzí (Holaj, Zelinka et al. 2009).

Zatím bylo provedeno pouze několik studií, které se zabývaly vlastnostmi velkých tepen u pacientů s primární hyperparatyreózou. Několik studií zkoumalo endoteliální dysfunkci (Fallo, Cella et al. 2006; Baykan, Erem et al. 2007), analýzu pulzní vlny s kalkulací augmentačního indexu (Smith, Page et al. 2000; Rubin, Maurer et al. 2005) nebo aortálního indexu tuhosti (Bitigen, Tanalp et al. 2006). Do dnešního dne se pouze jedna studie zabývala vyšetřením tuhosti cévní stěny pomocí vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny. Navíc sledovala pouze pacienty bez arteriální hypertenze (Kosch, Hausberg et al. 2001). Dle našich informací není k dispozici studie s vyšetřením rychlosti šíření pulzní vlny u pacientů s primární hyperparatyreózou a současně s arteriální hypertenzí.

3. Patofyziologie vybraných forem arteriální hypertenze

3.1 Rezistentní esenciální hypertenze

Rezistentní hypertenze je definována jako stav, kdy i přes alespoň trojkombinaci antihypertenziv (včetně diuretik) jsou hodnoty 1) klinického krevního tlaku 140/90 mmHg a vyšší, nebo 2) domácího krevního tlaku 135/85 mmHg nebo vyšší, a/nebo průměrné hodnoty 24hodinového monitorování krevního tlaku 130/80 mmHg a vyšší (Mancia, De Backer et al. 2007; Widimský, Cífková et al. 2008). U starších hypertoniků s izolovanou systolickou hypertenzí je rezistence na léčbu definovaná jako přetrvávání systolického TK 140 mmHg a více i přes podávání trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik (Vidt 2000; Kaplan 2005). Neoptimální antihypertenzní léčba (43 %), intolerance léčiv (22 %), noncompliance (10 %) a sekundární hypertenze (11 %) jsou nejčastější příčinou rezistentní hypertenze (Yakovlewitch a Black 1991). Po vyloučení těchto příčin hovoříme o „true resistant“ hypertenzi. Údaje o prevalenci se v literatuře liší od 3 do 50 % (Vidt 2000; Kaplan 2005). Na našem pracovišti byla prevalence u selektované populace hypertoniků 12 % (Pikus, Widimský et al. 2007). Patofyziologie rezistentní hypertenze není zřejmá, někdy je považována za dosud neznámý druh sekundární hypertenze. Podmínkou je důkladné vyšetření včetně anamnézy, fyzikálního vyšetření, zobrazovacích metod, hormonálních vyšetření, 24hodinového monitorování krevního tlaku k vyloučení jiné příčiny. Po jejich vyloučení zůstává terapeutická možnost optimalizace terapie, její posílení – kombinace alfa nebo beta blokátorů, přidání blokátorů kalciového kanálu (tzv. „duální“ blokáda kalciového kanálu je sporná, není to obecně doporučovaný přístup), kombinace inhibitoru ACE a sartanu, přidání centrálně působící látky nebo přidání malé dávky spironolaktonu 25 – 50 mg denně. V případě nežádoucích účinků spironolaktonu může být použit selektivní antagonist aldosteronu, eplerenon (Moser a Setaro 2006). Byl dokonce zjištěn větší efekt amiloridu než spironolaktonu (Saha, Eckert et al. 2005). Není dosud známé, zdali za dobrou odpověď u některých pacientů s rezistentní hypertenzí stojí dosud neodhalený primární hyperaldosteronismus, nebo sekundární hyperaldosteronismus indukovaný léky. Ve výzkumu jsou antagonisté endotelinu. Jako možný terapeutický přístup se nabízí elektrická stimulace karotického sinu pomocí implantovaných stimulátorů (Filippone a Bisognano 2007) nebo katetrizační renální denervace (Schlaich, Sobotka et al. 2009).

3.2 Primární hyperparatyreóza

Primární hyperparatyreóza (PH) je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, která je důsledkem dlouhodobě zvýšené sekrece parathormonu (PTH). Po diabetu mellitu a onemocněních štítné žlázy je další nejčastější endokrinopatií. Je 4x častější u žen a vyskytuje se hlavně ve věkové skupině 50 až 70 let. 80 – 85 % případů je vyvoláno adenomem jednoho nebo více příštítných tělísek, 15 – 20 % hyperplazií příštítných tělísek. Ve 4 – 5 % se jedná o vícečetný adenom. Karcinom je velmi vzácný, vyskytuje se v 1 % případů. V úvahu přichází i ektopická nadprodukce PTH (adenokarcinom ledviny, malobuněčný plicní karcinom) nebo genetické příčiny. Familiární hyperparatyreóza se může objevit samostatně bez ostatních endokrinologických abnormalit jako autosomálně dominantní onemocnění, nebo daleko častěji jako součást multiglandulární endokrinopatie – MEN I (tzv. Wermerův syndrom, jehož součástí je hyperparatyreóza, nádor hypofýzy a pankreatických buněk) nebo MEN IIa (tzv. Sippleův syndrom, jehož součástí je hyperparatyreóza, feochromocytom a medulární karcinom štítné žlázy) (Broulík 2003; Marini, Falchetti et al. 2006).

Hyperparatyreóza, hypertenze, kardiovaskulární komplikace

Hypertenze se u primární hyperparatyreózy vyskytuje přibližně dvakrát častěji než v ostatní populaci. Prevalence se v literatuře liší, pohybuje se mezi 20 – 80 % (Sangal a Beevers 1983; Broulík, Horký et al. 1985; Lafferty 1986; Dominiczak, Lyall et al. 1990; Fardella a Rodriguez-Portales 1995; Hedback a Oden 2002; Letizia, Ferrari et al. 2005). Mechanismus rozvoje hypertenze není jasný. Předpokládá se podíl komplexní interakce mezi vazoaktivními kalcium regulujícími hormony: vitamin D3 může vést k vazokonstrikci, kalcitoninergenerelated peptid má vazodilatační působení a zvýšené hladiny hypertenzivního působku příštítných tělísek mohou zvyšovat krevní tlak (Pang, Shan et al. 1996). Hyperkalcémie navíc může zvyšovat krevní tlak sama o sobě. Kalcium nahromaděné v endoteliích cévních stěn může působit zvýšenou pohotovost této stěny k vazoaktivním působkům. Zvýšené hladiny kalcia můžou vést ke zvýšené sekreci katecholaminů, indukovat aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron. Byla zjištěna asociace hyperkalcémie s hypertenzí, hypertrofií levé komory srdeční, arytmiemi, vazokonstrikcí, kalcifikací myokardu, srdečních chlopní, koronárních arterií, tloušťkou karotických plátů (Rubin, Rundek et al. 2007; Walker a Silverberg

2008). Hladiny kalcia i parathormonu jsou považovány za rizikový faktor ischemické choroby srdeční (Jorde, Sundsfjord et al. 1999; Jorde, Sundsfjord et al. 2000; Kamycheva, Sundsfjord et al. 2004). V jiné studii byla na rozdíl od plasmatické hladiny kalcia zjištěna těsná korelace mezi hladinami intracelulárního kalcia a parathormonu (Fardella a Rodriguez-Portales 1995). Proto může parathormon působit jako ionofor pro vstup kalcia do buňky. Parathormon má přímý pozitivní chronotropní a nepřímý inotropní efekt na srdce. Může stimulovat expresi proaterogéních a prozánětlivých markerů, ovlivnit relaxaci buněk hladké svaloviny a může působit jako hypertrofický faktor na buňky hladké svaloviny a myokardiální buňky (Perkovic, Hewitson et al. 2003; Jorde, Svartberg et al. 2005; Rashid, Bernheim et al. 2007; Rashid, Bernheim et al. 2007; Rashid, Bernheim et al. 2008). PTH může proto nepřímo ovlivňovat tuhost cévní stěny. Přesné mechanismy ovlivnění tuhosti cévní stěny u pacientů s primární hyperparatyreózou rovněž nejsou přesně známy. Jako vysvětlení se nabízí strukturální změny cévní stěny (například kalcifikace cévní stěny) nebo funkční abnormality velkých a středně velkých tepen, nebo kombinace obou faktorů. Nicméně se zdá, že klíčovou roli hrají změny funkční (Walker a Silverberg 2008).

V literatuře jsou k dispozici kontroverzní výsledky ohledně efektu chirurgické léčby, paratyroidektomie, na kontrolu krevního tlaku a kardiovaskulární komplikace (Lafferty 1981; Nainby-Luxmoore, Langford et al. 1982; Ringe 1984; Sancho, Rouco et al. 1992; Kosch, Hausberg et al. 2001; Hagstrom, Lundgren et al. 2002; Nilsson, Aberg et al. 2003; Vestergaard, Mollerup et al. 2003; Vestergaard a Mosekilde 2003; Nilsson, Aberg et al. 2005; Almqvist, Becker et al. 2006; Hagstrom, Lundgren et al. 2006; Lumachi, Ermani et al. 2006; Bollerslev, Rosen et al. 2009).

Klinický obraz

Primární hyperparatyreóza je chronické onemocnění s neobyčejně pestrou symptomatologií, která má své remise a exacerpace (viz Obr. č. 6). Klinické projevy souvisí převážně s poškozením kostí a ledvin. Dochází ke vzniku nefrolitiázy, nefrokalcinózy, postižení koncentrační schopnosti ledvin. Častými projevy jsou polyurie, polydypsie, recidivující uroinfekce. Jen přibližně 50 % nemocných má postižení ledvin i přes vysoké hodnoty kalcémie (Broulík 2003).

Kostní změny jsou vyvolané nadbytkem parathormonu, dochází k rozvoji hyperparatyreózní osteodystrofie, mírné osteopenie až po těžké změny s osteolytickými ložisky. Projevuje se bolestmi kostí, v zádech, v kyčlích a dolních končetinách. Při RTG vyšetření jsou přítomné subperiostální resorbce (typicky na radiálním nebo ulnárním povrchu distální falangy ruky), úbytek kostních materiálů a osteolytická ložiska, které představují cystická projasnění a hnědé tumory. Může dojít až k deformitám a frakturám.

U primární hyperparatyreózy nacházíme celou řadu artikulárních a periartikulárních poruch, jako je chondroaklcinóza, s akutními atakami pseudodny nebo bez nich, juxtaartikulární eroze, subchondrální ruptury, traumatickou synovitidu, periartikulární kalcifikace a urátovou dnu.

U primární hyperparatyreózy rovněž dochází k postižení trávicího ústrojí. Je zvýšený výskyt vředové choroby žaludku a duodena než v normální populaci. V etiologii se zdá pravděpodobná hypotéza nepřímého vlivu parathormonu prostřednictvím hyperkalcémie na sekreci gastrinu a žaludeční šťávy. Je zvýšený výskyt pankreatitid. Rovněž se uvádí vyšší výskyt cholecystolitiázy. K příznakům postižení trávicího ústrojí dále patří anorexie, hubnutí, nauzea, zvracení nebo zácpa.

V řadě případů bylo vysloveno podezření na primární hyperparatyreózu na základě klinického obrazu neuropsychických změn, jako jsou apatie, deprese, psychózy s halucinacemi, paranoidní stavy, letargie, dezorientace. Tyto změny bývají popisovány jako endokrinní psychosyndrom. Bývá součástí masivní hyperkalcémie a vymizí během několika týdnů po operaci.

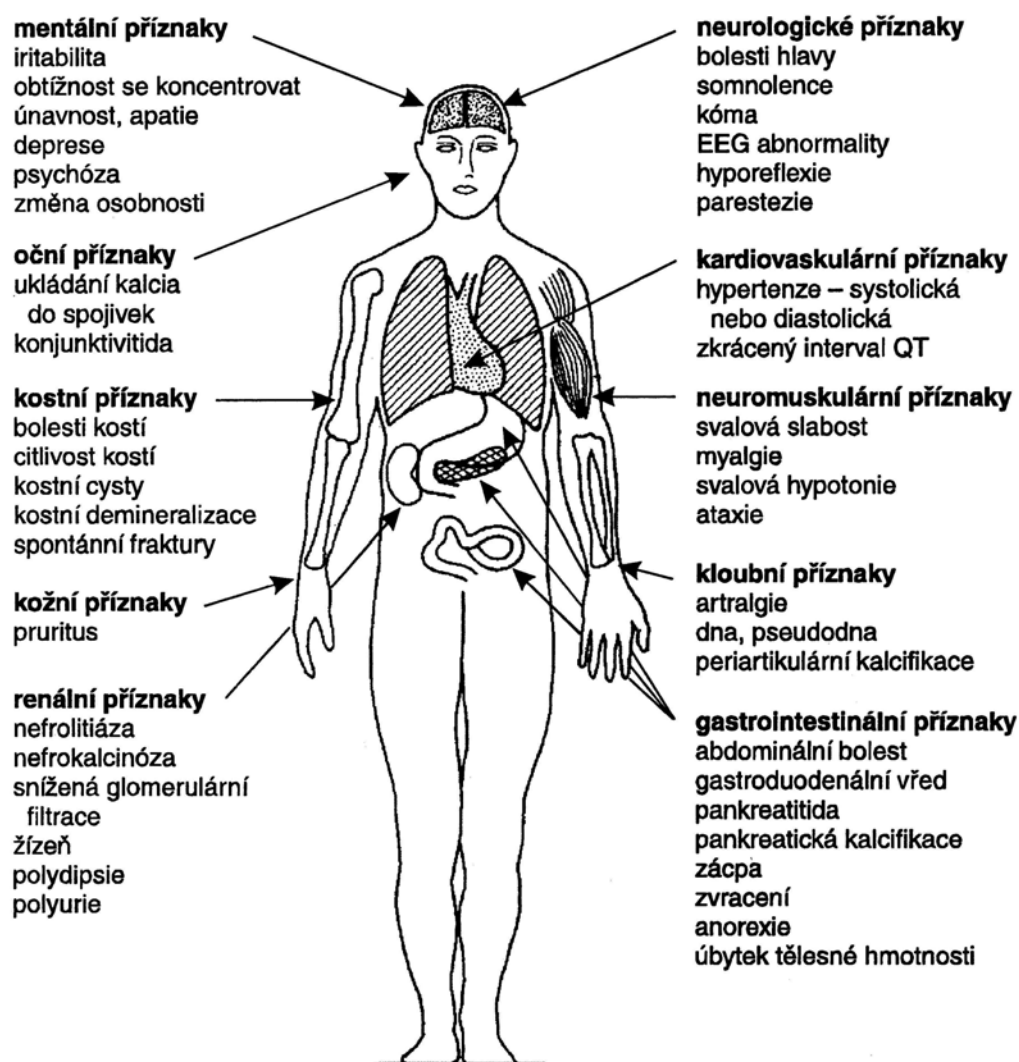
K neuromuskulárnímu syndromu patří selektivní slabost svalových skupin horních končetin, zvýšená reaktivita hlubokých šlachových reflexů a fascikulace jazyka.

Primární hyperparatyreóza je často spojena s vyšší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou (Hedback, Tisell et al. 1990; Hedback a Oden 1998; Ogard, Engholm et al. 2004; Ahlstrom, Hagstrom et al. 2009; Hagstrom, Hellman et al. 2009). Postižení kardiovaskulárního aparátu se projeví zkrácením úseku QT na EKG, deformacemi vlny T s lehkou elevací úseku ST, sklonem k bradykardii, nebo jinými arytmiemi, hypertenzí. Při hyperkalcemii kolem 4,0 mmol/l může nastat chemická smrt se zástavou srdce v systole. Vyskytuje se hypertrofie levé komory, diastolická dysfunkce, dysfunkce endotelu, kalcifikace chlopní a myokardu

(Almqvist, Bondeson et al. 2002; Andersson, Rydberg et al. 2004; Baykan, Erem et al. 2007). Byla zjištěna i subklinická manifestace s postižením karotických tepen, vyšší intimo-mediální tloušťkou (Nuzzo, Tauchmanova et al. 2002; Walker, Fleischer et al. 2009).

U pacientů s primární hyperparatyreózou jsou postiženy i další orgány. Dlouhodobá hyperkalcémie vede k proužkovité kalcifikaci rohovky. Projevem může být i epulis gigantocellularis.

Akutní primární hyperparatyreóza nebo paratyroidální krize je život ohrožující stav s akutním průběhem PH, bez zjevné příčiny. Začíná zvracením, polyurií, dochází k dehydrataci, oběhovému selhání, renální insuficienci (častou komplikací jsou trombózy renálních tepen), k hyperpyrexii, zmatenosti, halucinacím, somnolenci.



Obrázek č. 6. Klinické příznaky primární hyperparatyreózy. Dle (Broulík 2003).

Diagnostika

Vychází z klinického obrazu, biochemického, rentgenologického a histologického nálezu. Biochemická diagnostika se opírá o hyperkalcémii, hypofosfatémii, hyperkalciurii, hyperfosfaturii, o zvýšenou aktivitu alkalických fosfatáz (kostního izoenzymu), zvýšené hodnoty imunoreaktivního parathormonu (iPTH), zvýšené vylučování degradačních produktů kolagenu deoxypyridinolinu, pyridinolinu, C-telopeptidu v moči. V diagnostice může být nápomocné měření 25-OH vitaminu D a jeho aktivního metabolitu kalcitriolu. Ze zobrazovacích metod je základní metodou ultrazvukové vyšetření, které prokáže 46 % adenomů menších než 250 mg a 86 % adenomů větších než 1 g. Možno využít CT s citlivostí 86 % u adenomů větších než 500 mg nebo radionuklidové metody pomocí methoxyizobutylizonitridu (MIBI) značeného techneciem 99 s citlivostí 60 – 70 % (De Feo, Colagrande et al. 2000). Další možností je využití magnetické rezonance. Za optimální je považováno současné provedení sonografie a MIBI-scintigrafie (Broulík 2003). Podezřelý útvar v adenomu příštítného tělíska zjištěný sonografií lze podrobit punkci tenkou jehlou s aspirací tkáně a stanovením iPTH v punktátu (Spinelli, Bonadio et al. 2000).

Terapie

Operační výkon je prvořadým léčebným postupem, který nabízí definitivní řešení. Závisí především na přesnosti předoperačního vyšetření a na lokalizaci zvětšeného příštítného tělíska. V dnešní době, kdy je diagnóza často zjištěna u asymptomatických pacientů s mírnou hyperkalcémií, je otázka paratyroidektomie hodně diskutována (Sitges-Serra, Rosa et al. 2008; Bilezikian, Khan et al. 2009). Je doporučována při vyšší sérové koncentraci kalcia, 0,25 - 0,4 mmol/l nad normu; při kalciurii nad 10 mmol/den; výrazném snížení kortikální denzity; snížení clearance kreatininu o 30 %; při věku pod 50 let. Indikací je jakákoliv klinická manifestní symptomatologie. Pacienty, u kterých nebyla indikována chirurgická léčba, je nutné pravidelně sledovat. U postmenopauzálních žen lze terapeuticky využít estrogény, které svým účinkem na kost snižují aktivitu PTH. Další možností je terapie bisfosfonáty (Shoback, Sellmeyer et al. 2007), které svým účinkem na osteoklasty snižují koncentraci kalcia.

Paratyroidální krize by měla být léčená na jednotkách intenzivní péče s masivní hydratací. Lze využít i kalcitonin či bisfosfonáty. U velmi vysokých koncentrací kalcia je jediným řešením dialýza.

3.3 Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus je onemocnění způsobené autonomní nadprodukcí buněk kůry nadledvin produkujících aldosteron. Do širšího povědomí se dostal po zveřejnění J. W. Connem (Conn 1955), po kterém je nazýván Connův syndrom. Je to nejčastější forma endokrinně podmíněné hypertenze. Vyskytuje se převážně u pacientů mezi 30. a 50. rokem života, častěji u žen (Widimský 2004). Prevalence u neselektovaných forem hypertoniků se pohybuje v rozmezí 5 – 14 % (Gordon, Stowasser et al. 1994; Fardella, Mosso et al. 2000; Loh, Koay et al. 2000; Young 2003; Rossi, Bernini et al. 2006) a až 20 % u pacientů s těžkou hypertenzí (Calhoun, Nishizaka et al. 2002; Štrauch, Zelinka et al. 2003). Nejčastější formou je bilaterální hyperplázie nebo unilaterální adenom nadledviny. Další varianty, kombinace hyperplázie a adenomu, unilaterální adrenální hyperplázie, familiární hyperaldosteronismus I. a II. typu či karcinom kůry nadledviny, jsou méně časté (viz Tabulka č. 4) (Mattsson a Young 2006; Young 2007).

Typ	Frekvence (%)
Idiopatický hyperaldosteronismus	65
Aldosteron produkující adenom	30
Unilaterální hyperplázie	3
Aldosteron produkující adrenokortikální karcinom	< 1
Familiární hyperaldosteronismus I. typu (dexametazon supresibilní)	< 1
Familiární hyperaldosteronismus II. typu	neznámá
Aldosteron produkující ovariální tumor	extrémně vzácný

Tabulka č. 4. Přehled všech forem primárního hyperaldosteronismu a jejich frekvence. Upraveno dle (Mattsson a Young 2006).

Patofyziologie

Nadprodukce aldosteronu je charakterizována mírnou expanzí plasmatického volumu, retencí sodíku (hladiny natrémie se ale nezvyšují nad

určitou úroveň, protože se začne uplatňovat „escape fenomén“ s únikem sodíku do moči), zvýšenou kaliurézou, acidifikací moče, krajně až rozvojem metabolické alkalózy, zvýšenou periferní rezistencí a následným zvýšením krevního tlaku (Williams, Boddy et al. 1984; Opocher, Rocco et al. 1992). Dá se říct, že se jedná o krajní formu nízkoreninové, sůl senzitivní hypertenze. Aldosteron působí prostřednictvím mineralokortikoidních receptorů v ledvinách, převážně v buňkách distálního tubulu. Vyskytují se i v buňkách slinných žláz a tlustého střeva. Za fyziologických okolností je syntéza aldosteronu stimulována především angiotensinem 2, méně adrenokortikotropním hormonem (ACTH) či hladinou kalémie. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají téměř vždy nízkou plasmatickou reninovou aktivitu se špatnou odpovědí na stimulaci posturálním testem (Hirohara, Nomura et al. 2001). V případě primárního poškození funkcí ledvin mohou být však hladiny plasmatické reninové aktivity zvýšené (Oelkers, Diederich et al. 2000).

U pacientů s déletrvajícími formami primárního hyperaldosteronismu byla zjištěna vysoká prevalence hypertrofie levé komory srdeční a ischemie myokardu, cerebrovaskulárních příhod a renální insuficience. Aldosteron má rychlý negenomický účinek zprostředkovaný interakcí s mineralokortikoidním receptorem, který vede k poškození cév, stimuluje fibrózu myokardu a ledvin s následným rozvojem mikroalbuminurie. Tyto změny však nejsou pouze důsledkem přítomné hypertenze (Napoli, Di Gregorio et al. 1999; Nishimura, Uzu et al. 1999; Duprez, De Buyzere et al. 2000; Weber 2000; Brown 2005; Milliez, Girerd et al. 2005; Matsumura, Fujii et al. 2006). U normotenzních pacientů s dexametazon supresibilním hyperaldosteronismem byla prokázána horší srdeční funkce ve srovnání s normotenzními kontrolami (Stowasser, Sharman et al. 2005). U nedagnostikovaných pacientů s familiárním hyperaldosteronismem I. typu byla popsána zvýšená incidence cévních mozkových příhod (Litchfield, Anderson et al. 1998). U pacientů s primárním hyperaldosteronismem se častěji vyskytuje metabolický syndrom s inzulinovou rezistencí (Widimský, Šindelka et al. 2000; Fallo, Veglio et al. 2006), který se po úspěšné adrenalektomii upravuje (Šindelka, Widimský et al. 2000).

Klinické projevy

Ke klinickým projevům primárního hyperaldosteronismu patří arteriální hypertenze, hypokalémie, zvýšení kaliurézy, hypernatrémie a metabolická alkalóza.

Arteriální hypertenze je většinou středně těžká až těžká, mnohdy farmakorezistentní. Při 24hodinovém monitorování krevního tlaku často nedochází k úplnému fyziologickému poklesu nočního krevního tlaku (Uzu, Nishimura et al. 1998; Zelinka, Štrauch et al. 2004). Oploštělá diurnální variabilita se po úspěšné adrenalektomii obnovuje (Uzu, Nishimura et al. 1998). Velmi vzácně mohou být pacienti s primárním hyperaldosteronismem normotenzní (Vantyghem, Ronci et al. 1999).

Mezi projevy hypokalémie patří neuromuskulární poruchy, svalová slabost, mírná polyurie (kaliopenická neuropatie). Můžou se vyskytovat poruchy srdečního rytmu jako extrasystoly, fibrilace síní. Vzácně může být prvním projevem primárního hyperaldosteronismu maligní arytmie, například polymorfní komorová tachykardie (Maule, Mulatero et al. 2006; Zelinka, Holaj et al. 2009). V současnosti je však výskyt hypokalémie méně častý, což je vysvětlováno časnějším záchytem počínajících forem primárního hyperaldosteronismu (Fogari, Preti et al. 2007).

Diagnostika

K základním screeningovým vyšetřením patří vyšetření plasmatické reninové aktivity, hladiny aldosteronu, ale především jejich poměr – aldosteron renin ratio (ARR) (Hiramatsu, Yamada et al. 1981; Stowasser, Gordon et al. 2001). Po zavedení tohoto parametru se zvýšila častost diagnózy primárního hyperaldosteronismu a bývá diagnostikován i u normokalemických hypertoniků (Fogari, Preti et al. 2007). Za abnormální se považuje poměr $\geq 30 - 50$ (Hirohara, Nomura et al. 2001; Kaplan a Flynn 2006) při zvýšené hladině aldosteronu. Samotná suprese reninové aktivity se může vyskytovat i u jiných forem nízkoreninové hypertenze (Kaplan a Flynn 2006). ARR se může zvýšit po postavení (Montori, Schwartz et al. 2001) nebo při vysokém příjmu soli v potravě (Doulton, Saggarr-Malik et al. 2006). Při stanovování hormonálních parametrů je důležité, aby pacienti neužívali medikaci, která může jejich hladinu ovlivňovat (beta-blokátory, diuretika včetně spironolaktonu, inhibitory ACE, sartany). K potvrzení diagnózy je nutné doplnit jeden ze supresních testů s posouzením supresibility hladin aldosteronu po různých podnětech. Nejčastěji se používá test se zátěží ve formě

infuze 1 – 2 litrů fyziologického roztoku (Arteaga, Klein et al. 1985), perorální zátěž NaCl (Young a Klee 1988), nebo fludrikortizonový test (Stowasser a Gordon 2004), který je podstatně časově náročnější.

Po laboratorním potvrzení primárního hyperaldosteronismu následuje morfologická diagnostika, a to CT nebo MRI nadledvin. Často může být nadprodukce aldosteronu způsobená mikroadenomem, který je pod hranicí detekce zobrazovacích metod. Na druhé straně, přítomná expanze nadledviny může být jen afunkčním adenomem (Mansmann, Lau et al. 2004). K posouzení lateralizace nadprodukce se používají selektivní odběry z nadledviných žil (Gordon, Stowasser et al. 2001; Young, Stanson et al. 2004), i přes jejich technickou náročnost.

Terapie

V případě potvrzené jednostranné nadprodukce aldosteronu v důsledku adenomu či hyperplázie je indikována adrenalektomie, a to převážně laparoskopická (Meria, Kempf et al. 2003). Pooperačně dochází k poklesu krevního tlaku prakticky u všech pacientů, normotenze dlouhodobě přetrvává asi ve 30 – 72 % (Celen, O'Brien et al. 1996; Sawka, Young et al. 2001; Lumachi, Ermani et al. 2005). V případě bilaterální nadprodukce aldosteronu nebo odmítní chirurgické léčby pacientem přichází v úvahu konzervativní terapie spironolaktonem nebo eplerenonem (Sica 2005). Pacienty s familiárním hyperaldosteronismem I. typu léčíme nízkými dávkami dexametazonu (0,5 mg denně) s cílem suprese ACTH, často spolu s nízkými dávkami spironolaktonu (Seeman, Widimský et al. 1999).

3.4 Feochromocytom

Feochromocytom patří mezi neuroendokrinní nádory vycházející z chromafinní tkáně se schopností produkovat, skladovat a metabolizovat katecholaminy (Lenders, Eisenhofer et al. 2005). Pokud nádor pochází z chromafinní tkáně ganglií vegetativního nervového systému mimo oblast nadledvin, mluvíme o paragangliomu. Opouští se dříve užívaný termín extraadrenální feochromocytom. Prevalence feochromocytomu je u hypertoniků 0,1 – 0,5 % (Ariton, Juan et al. 2000; Omura, Saito et al. 2004). Vyskytuje se nejčastěji mezi 40. až 50. rokem života u sporadické formy, u dědičně podmíněné se objevuje dříve (Bravo a Tagle 2003). Může být součástí multiglandulární endokrinopatie – MEN IIa (hyperparatyreóza, feochromocytom, medulární karcinom štítné žlázy)

nebo MEN IIb (feochromocytom, medulární karcinom štítné žlázy, mnohočetné neurinomy a marfanoidní habitus) (Marini, Falchetti et al. 2006).

Patofyziologie

Chromafinní buňky syntetizují, skladují a metabolizují katecholaminy. Vyskytují se především v tkáni nadledviny a méně v sympatických gangliích a paragangliích. Pouze chromafinní buňky nadledviny mají schopnost konverze noradrenalinu na adrenalin. Charakter klinických obtíží závisí především na sekreční schopnosti a na typu dominantně tvořené látky. Nadprodukce noradrenalinu vede především k vzestupu diastolického tlaku. Adrenalin způsobuje především systolickou hypertenzi a tachykardii, symptomy bývají především paroxysmální. Při nadprodukci dopaminu většinou klinické projevy chybí (Eisenhofer, Goldstein et al. 2005) .

Klinické projevy

Nadprodukce katecholaminů vede k různým, především ale záchvatovitým příznakům. Bolesti hlavy, nadměrné pocení, palpitace patří k nejčastějším typickým projevům. Arteriální hypertenze může být trvalá nebo paroxysmální, může se však vyskytovat i ortostatická hypotenze (Kaplan a Flynn 2006; Zelinka, Pacák et al. 2006). Excesivní nadprodukce katecholaminů s náhlými vzestupy krevního tlaku může vést k ischemii myokardu, s rozvojem katecholaminové kardiomyopatie s akutním srdečním selháním či arytmiemi (Zelinka, Petrák et al. 2009). Může se manifestovat subklinickým orgánovým postižením, jako například širší intimo-mediální tloušťkou (Holaj, Zelinka et al. 2009). S metabolickým působením katecholaminů souvisí porucha glukózové tolerance nebo rozvoj sekundárního diabetu mellitu, hmotnostní úbytek (Widimský 2004).

Diagnostika

K diagnostice slouží zjištění nadprodukce katecholaminů či jejich metabolitů v plazmě nebo v moči za 24 hodin. Pro svoji nízkou senzitivitu klesá význam stanovování kyseliny vanilmandlové. Největší senzitivitu a specificitu vykazuje stanovení metanefrinů v plazmě a v moči (Grossman, Pacák et al. 2006). V případě pochybností lze doplnit supresní testy, například klonidinový test.

V morfologické diagnostice se využívá CT či MRI vyšetření břicha. Při negativním nálezu či při pátrání po metastázách lze využít radionuklidových metod s metajodobenzylguanidinem (MIBG) značeného jódem 123 nebo pozitronovou emisní tomografií (Widimský, Zelinka et al. 2009).

Terapie

Základním terapeutickým přístupem je adrenalektomie nebo extirpace extraadrenálně uloženého tumoru. Nutná je však farmakologická příprava, kterou je podávání neselektivních alfa-blokátorů minimálně 14 dní před operací. S odstupem lze přidat beta-blokátor (van der Horst-Schrivers, Kerstens et al. 2006). U benigních nádorů je prognóza velmi dobrá, v 10letém sledování je možné očekávat až 10% recidivu tumoru. Pro pacienty s maligní formou není dostupná účinná léčba. Využívá se opakované chirurgické zmenšení nádorové hmoty nebo terapeutické podávání MIBG a nebo chemoterapie.

4. Cíle práce

U pacientů s esenciální hypertenzí byla ve srovnání s normotenzními pacienty prokázána vyšší cévní tuhost tepen, vyjádřená pomocí rychlostí šíření pulzní vlny, a to i při srovnatelném krevním tlaku (Asmar, Benetos et al. 1995). Cílem naší práce bylo posouzení funkčních vlastností velkých tepen neinvazivně pomocí aplanační tonometrie u těžké, rezistentní arteriální hypertenze a u jednotlivých forem endokrinně podmíněné hypertenze a posouzení případné reverzibility změn po specifické léčbě.

V první části práce jsme se zabývali pacienty s těžkou rezistentní arteriální hypertenzí a posouzením determinantů tuhosti cévní stěny vyšetřovanou rychlostí šíření pulzní vlny.

Ve druhé části práce jsme sledovali vlastnosti velkých tepen pomocí rychlosti šíření pulzní vlny u pacientů s primární hyperparatyreózou (s nebo bez současné hypertenze) a sledovali jsme efekt chirurgické léčby, paratyroidektomie.

Ve třetí části práce jsme srovnávali efekt různých modalit specifické terapie primárního hyperaldosteronismu na vlastnosti velkých tepen. Byla srovnávána léčba chirurgická, adrenalectomie a konzervativní léčba spironolaktonem.

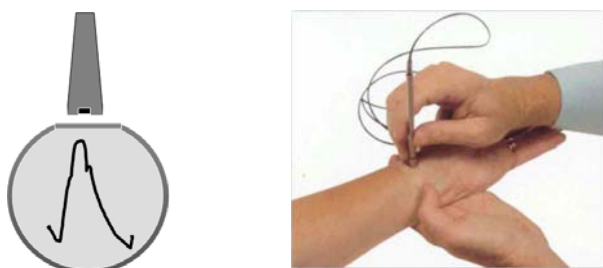
Ve čtvrté jsme posuzovali vlastnosti velkých tepen pomocí rychlosti šíření pulzní vlny u pacientů s nadprodukcí katecholaminů, u pacientů s feochromocytomem. Byly zjišťovány determinanty rychlosti šíření pulzní vlny a byl sledován efekt specifické chirurgické léčby.

V poslední části jsme sledovali prevalenci metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních forem primárního hyperaldosteronismu, u aldosteron produkujícího adenomu a u idiopatického hyperaldosteronismu.

5. Metodologie

5.1 Vyšetření vlastností velkých tepen

Vyšetření vlastností velkých tepen probíhalo neinvazivně, pomocí aplanačního tonometru přístroje Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Austrálie) (Obr. č. 7). Byla prokázána velmi dobrá reproducibilita a interobservační variabilita (Siebenhofer, Kemp et al. 1999; Filipovský, Svobodová et al. 2000). Tento přístroj umožňuje vyšetřovat regionální tuhost cévní stěny prostřednictvím rychlosti šíření pulzní vlny a systémovou tuhost cévní stěny prostřednictvím analýzy pulzní vlny.



Obrázek č. 7. Vyšetření probíhá pomocí sondy s aplanačním tonometrem, kompresí tepny mezi senzor a okolní struktury.

Rychlost šíření pulzní vlny

Princip spočívá ve stanovení časového posunu tepové vlny mezi společnou krční tepnou a stehenní tepnou. Sondou aplanačního tonometru jsou snímány jednotlivé pulzové vlny po dobu 20 sekund nejdříve na krční tepně a následně na stehenní tepně. Současně je monitorováno EKG, pomocí kterého se stanoví časový posun. K určení vzdálenosti mezi měřenými místy se používá subtrakční metoda, kdy od femoro-jugulární vzdálenosti je odečtena karotido-jugulární vzdálenost. Následně je softwarem vypočítána rychlost šíření pulzní vlny v metrech za sekundu (Obr. č. 8).

Analýza pulzní vlny

Princip metody spočívá ve vyšetření radiální tepny pomocí aplanačního tonometru. Pomocí softwaru je derivována centrální, aortální pulzní vlna. Z jednotlivých faktorů analýzy pulzní vlny byl sledován převážně augmentační index periferní a centrální (viz výše) (Obr. č. 9).

SphygmoCor®

Pulse Wave Velocity Report



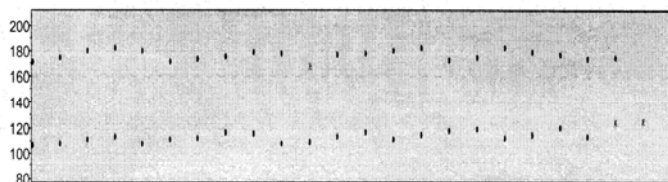
PATIENT DATA

Patient Name
Patient ID
Patient Code HT
Age, Sex 24 (19 I 1986), FEMALE

Address :

STUDY DATA

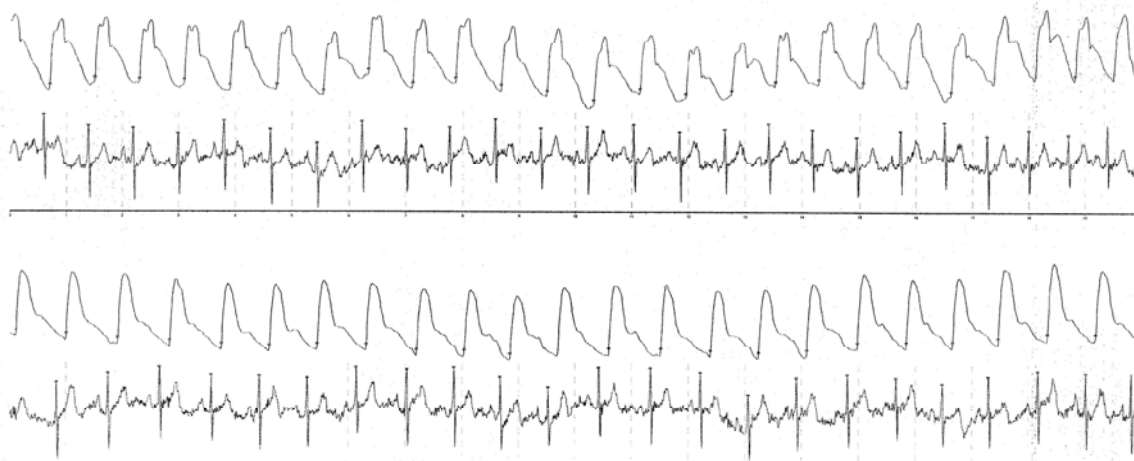
05 V 2010, 14:49:04 Hgt, Wgt (BMI) 162cm, 63kg (24,01kg/m.) Operator ID:
Algorithm Pulse Height percent (10%) Distance: 475 mm Blood Pressure: 138/92 (-)
Medication Verogalid
Notes



QUALITY CONTROL

Site A	aPH	PHv	PLv	BLv
Pressure	160	8	4	11
ECG	53	6	3	9

Site B	aPH	PHv	PLv	BLv
Pressure	118	4	4	9
ECG	50	5	3	9



PULSE WAVE VELOCITY CALCULATION

Site A-B	MeanT(ms)	SD(ms)	N	HR(bpm)
ECG-CAR	112,9	3,8	22	76
ECG-FEM	176,7	3,3	21	69
CAR-FEM	63,8	5,0		

Pulse Wave Velocity = $7,4 \pm 0,6$ (m/s)

AtCor Medical SCOR-2000 7.0 (00454) 120 DATA 19 V 2010

Obrázek č. 8. Protokol vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny. 20vteřinový záznam z pravé společné krční tepny synchronizovaný s EKG a záznam ze společné femorální tepny. Výsledek PWV je v pravém dolním rohu.

SphygmoCor® Evaluation Report



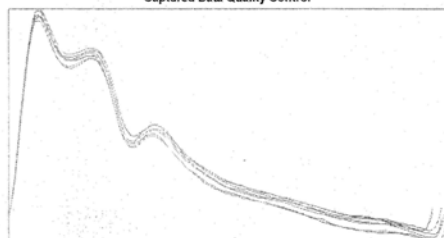
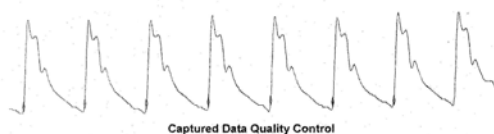
PATIENT DATA

Patient Name
Patient ID
Patient Code **HT**
Age, Sex **64 (16 VIII 1945), MALE**

Address :

STUDY DATA

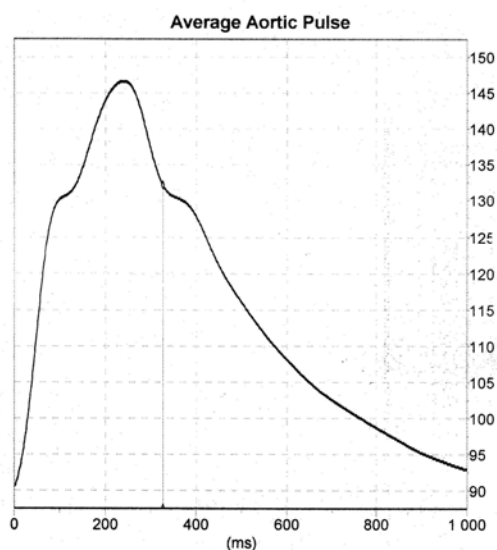
12 V 2010, 15:22:52 Height, Weight (BMI) **178cm, 100kg (31,56 kg/m²)** Operator ID: **jr**
Medication: **Isoptin**
Notes:



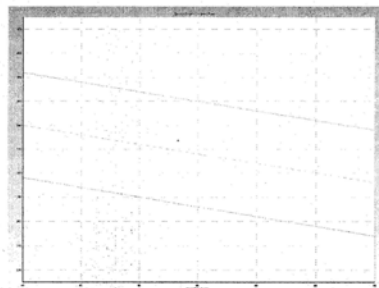
Pulse Height **220**
Pulse Height Variation **1%**
Diastolic Variation **1%**
Pulse Length Variation **1%**
dP/dt Max **1143**

Quality Index
100

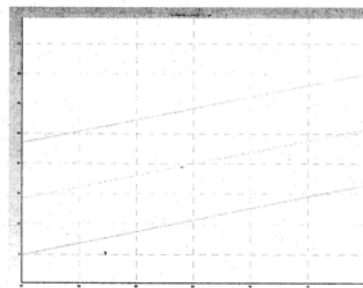
Sp	Sp
159	147
Dp	Dp
90	90
PP	PP
69	57
MP	MP
113	113
HR	AP
53	16



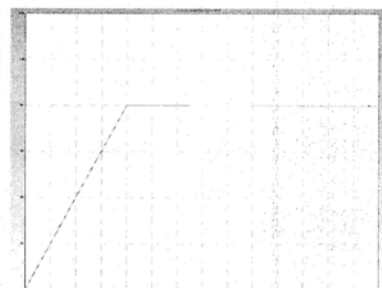
CENTRAL HAEMODYNAMIC PARAMETERS



Ejection Duration (ED)
327 ms, 29%



Augmentation Index
29%



Buckberg SEVR
196% (4474/2281)

AtCor Medical SCOR-2000 7.0 (00454) 120 DATA 19 V 2010

Obrázek č. 9. Analýza pulzní vlny. Záznam z analýzy radiální arterie (vlevo) a automatického výpočtu aortální pulzní vlny (vpravo) včetně centrálních hemodynamických parametrů.

5.2 Měření krevního tlaku

K měření krevního tlaku byl použit oscilometrický sphygmomanometr firmy Dynamap (Critikon, Tampa, USA). 24hodinové monitorování krevního tlaku bylo provedeno pomocí oscilometrického přístroje (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA).

5.3 Schéma vyšetření vlastností velkých tepen

Protokol vyšetření vlastností velkých tepen probíhal dle doporučení společnosti Artery Research (Laurent, Cockcroft et al. 2006):

1. vyšetření probíhalo v dopoledních hodinách v tiché místnosti se stálou teplotou 22 ± 1 °C.
2. pacienti byli vyšetřováni nalačno, nejméně 10 hodin nepožívali alkoholické nápoje, 3 hodiny před vyšetřením nekouřili a nepili kofeinové nápoje.
3. vyšetření probíhalo vleže na zádech po 10minutovém klidu.
4. vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny bylo prováděno na pravé krční tepně a pravé stehenní tepně, bylo 3x opakováno s použitím průměru.
5. analýza pulzní vlny probíhala vyšetřením pravé radiální tepny. Vyšetření bylo 3x opakováno a všechna měření musela mít hodnotu kvalitativního indexu vyšší než 90 %.
6. vylučovací kritéria byla následovná: BMI nad 40 kg.m^{-2} ; renální insuficience s kreatininem $> 120 \text{ } \mu\text{mol/l}$; koexistence s maligním onemocněním; známky generalizované aterosklerózy.

Detailní popis výběrů pacientů, statistického zpracování a další metodologické podrobnosti jsou popsány v příložených publikacích v další kapitole.

6. Vlastní výsledky výzkumné práce

6.1 Vztah mezi klinickým, 24hodinovým, průměrným denním a nočním krevním tlakem a tuhostí cévní stěny u esenciální hypertenze

Cíl práce: Tuhost cévní stěny představuje nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Cílem práce bylo vyhodnotit vztah mezi klinickým, 24hodinovým, průměrným denním a nočním krevním tlakem a tuhostí cévní stěny vyjádřené pomocí rychlosti šíření pulzní vlny u pacientů s rezistentní esenciální hypertenzí, proti pacientům se středně těžkou esenciální hypertenzí a normotenzním kontrolám.

Metodika: Bylo vyšetřeno 64 pacientů s esenciální hypertenzí, z toho 29 pacientů s rezistentní esenciální hypertenzí (RH), 35 pacientů se středně těžkou esenciální hypertenzí (EH) a 29 zdravých normotenzních kontrolních jedinců (NK). Rychlost šíření pulzní vlny byla získána pomocí aplanačního tonometru přístroje Sphygmocor.

Výsledky: Rychlost šíření pulzní vlny byla u pacientů s RH signifikantně vyšší proti pacientům s EH a proti NK ($9,3 \pm 2,2$ vs. $7,2 \pm 1,0$ vs. $6,2 \pm 1,3$; $P < 0,001$) při srovnatelném klinickém krevním tlaku a věku. Pacienti s RH měli významně vyšší hodnoty krevního tlaku při jeho 24hodinovém monitorování. Po multivariační regresní analýze rychlost šíření pulzní vlny signifikantně korelovala převážně s nočním pulzovým tlakem a v menší míře s věkem.

Závěr: Pacienti s rezistentní hypertenzí mají zvýšenou tuhost cévní stěny vyjádřenou rychlostí šíření pulzní vlny. Noční pulzový tlak a věk jsou nezávislé prediktory rychlosti šíření pulzní vlny. Tento fakt zdůrazňuje význam 24hodinového monitorování v identifikaci pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem a důležitost celodenní kontroly krevního tlaku.

Článek byl publikován ve Physiological Research. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

RAPID COMMUNICATION

Relationship Between Clinical, 24-Hour, Average Day-Time and Night-Time Blood Pressure and Measures of Arterial Stiffness in Essential Hypertension

J. ROSA¹, B. ŠTRAUCH¹, O. PETRÁK¹, T. PIKUS¹, R. HOLAJ¹, T. ZELINKA¹,
D. WICHTERLE², J. WIDIMSKÝ Jr.¹

¹Third Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, First Medical Faculty, Charles University, Prague and ²Second Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Received November 9, 2007

Accepted January 15, 2008

Summary

Arterial wall stiffness is considered an independent cardiovascular risk factor. Aim of this study was to evaluate relationship between clinical, 24-hour, average day-time and night-time blood pressure (BP) and measures of arterial stiffness assessed by pulse wave velocity (PWV) (using SphygmoCor applanation tonometer) in essential hypertension (severe-resistant (RH, n=29) and moderate hypertension (EH, n=35)) and in normotensive control subjects (n=29) (NCS) matched by age. After multiple regression analysis, PWV remains significantly correlated mainly with night-time pulse pressure and to a lesser extent with age. PWV was significantly higher in RH compared to moderate EH and NCS.

Key words

Essential hypertension • Arterial stiffness • 24 h blood pressure monitoring

Corresponding author

J. Rosa, Third Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, U nemocnice 2, 128 08 Prague, Czech Republic. Fax: +420224919780. E-mail: janorosa@zoznam.sk

Hypertension is a major risk factor for the development of cardiovascular diseases and the benefits of reducing blood pressure (BP) are well established (MacMahon *et al.* 1990). The role of large arteries in the pathogenesis and maintenance of hypertension has

recently been widely studied. Their function is i) to conduct blood to distributing networks of smaller arteries and the microvasculature, and ii) to act as compliant elements buffering the changes in pressure arising during the cardiac cycle. Both these functions depend on the mechanical properties of the vessel wall. These properties can change in response to disease and, conversely, may also contribute to disease progression. Arteries become stiffer with increasing age and disease, e.g. hypertension, diabetes and atherosclerosis. Structural changes contributing to an increase in arterial stiffness include fragmentation of elastin, increased deposition of collagen fibers and cross-linking of collagen molecules by advanced glycation end-products (Hope and Hughes 2007). Although structural changes may be quantified pathologically, clinical evaluation of arterial stiffness properties is more complex and a complete description of the stress-strain relationship of arteries *in vivo* is not possible. Commonly applied methods include the measurement of transit times between different sites in the vasculature and calculation of arterial pulse wave velocity (PWV), and measurement of regional arterial stiffness (Van Bortel *et al.* 2002). A large variety of predictors of arterial stiffness can be found in the literature. PWV appears to be a reliable parameter of arterial stiffness which is influenced by several factors – age, heart rate (HR), diastolic blood pressure (DBP) (Nürnberger *et al.* 2003). Furthermore, arterial stiffness, determined by carotid-femoral PWV, may predict

cardiovascular and other causes of mortality besides classical risk factors in hypertensive, end-stage renal disease, diabetic patients and in the general population (Laurent *et al.* 2001).

We studied the determinants of arterial stiffness with special interest in the relationship between clinical BP, 24 h BP, average day-time and night-time BP and PWV. At the same time arterial stiffness assessed by carotid-femoral PWV in patients with severe-resistant hypertension (RH) was evaluated in comparison to patients with moderate essential hypertension (EH) and to normotensive control subjects (NCS).

We studied 29 patients with RH, 35 patients with moderate to severe EH and 29 normotensive controls. Patients with moderate to severe arterial hypertension were investigated during hospitalization. Subjects were recruited from patients recommended to our Hypertension center from other health care facilities, mostly from the central Czech region, in order to exclude secondary hypertension. Common forms of secondary hypertension (primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, renal parenchymal disease or renovascular hypertension) were excluded in all patients. RH was defined before hospitalization as follows: 1) clinical arterial BP 140/90 mm Hg and higher when using three or more antihypertensive drugs including diuretics, or 2) home arterial BP 135/85 mm Hg or more when using three or more antihypertensive drugs including diuretics, or 3) 24 h mean BP 130/80 mm Hg or higher when using three or more antihypertensive drugs including diuretics (Mancia *et al.* 2007b). The diagnosis of EH was made by the exclusion of secondary or resistant hypertension. All patients discontinued their usual antihypertensive therapy and were switched to an alpha blocker (doxazosine) and slow releasing calcium channel blocker (verapamil) at least 14 days before the investigation to standardize the treatment not affecting rennin-angiotensin-aldosterone system and to minimize the influence of several drugs on arterial wall properties. Normotensive controls were recruited from subjects without history of hypertension or cardiovascular disease, mostly from hospital staff, who were free of antihypertensive medication.

The following parameters were measured in all studied objects: carotid-femoral PWV measurement was performed by using an applanation tonometer Sphygmocor (AtCor Medical, West Ryde, Australia). Clinical blood pressure values were obtained using an oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Critikon,

Tampa, FL, USA). 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during hospitalization was performed using an oscillometric device (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA). All biochemical parameters were analyzed using multi-analyzers (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany) in the Institutional Central Laboratory.

Depending on the normal/non-normal distribution (Shapiro-Wilks W test) of particular variables, the data are shown either as means \pm S.D. or median (interquartile range). Multiple-group comparisons were performed by one-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Scheffe's *post hoc* test. Differences between both hypertensive groups were analyzed using a two-tailed t-test. Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed variables. Pearson's correlation analysis was applied to detect correlations of PWV to measured parameters and confounding factors in hypertensive patients. Multiple regression analysis, stepwise forward method, was applied to only those parameters which significantly correlated with PWV. $P < 0.05$ value was considered to be significant. The statistical software Statistica (StatSoft, Inc. (2003), STATISTICA Cz, version 6) was used for the analysis.

The characteristics of the studied groups are shown in Table 1. There were no significant differences in most confounding factors like age, duration of hypertension, BMI, lipid profile, fasting glucose, creatinine levels between RH and EH groups. PWV was significantly higher in the RH group when compared to EH and to NCS, while clinical BP was comparable. Results of PWV might be influenced by the lowering effect of medication. This might be the cause of a relatively small difference in PWV between both hypertensive groups and NCS. However, 24-h ABPM values were significantly higher in the RH group than in the EH group. PWV correlated with age, clinical systolic blood pressure (SBP), brachial pulse pressure (PP), 24-h SBP and PP, day SBP and PP, night SBP and PP. After multiple regression analysis, PWV remains significantly correlated mainly with night PP and to a lesser extent with age. Results of simple and multiple regression analysis are shown in Table 2. Our findings are in agreement with other studies, where association of circadian variations of BP or night-time BP with target organ damage have been reported (Mancia *et al.* 2007a, Routledge *et al.* 2007).

Table 1. Characteristics of studied subjects.

	RH	EH	NCS	p-value
Number of subjects	29	35	29	-
Age [years]	51±10	49±10	44±15	0.989
Duration of hypertension [years]	16 (6-26)	11 (6-16)	-	0.204
Body mass index [kg/m ²]	29.2±4.9 ^{†††}	28.8±4.3 ^{††}	24.8±3.6	<0.001
Total plasma cholesterol [mmol/l]	5.3±1.2	5.2±1.1	5.1±1.2	0.870
Triacylglycerides [mmol/l]	1.8±0.9 [†]	1.8±1.0 [†]	1.2±0.5	<0.05
Fasting plasma glucose [mmol/l]	4.9 (4.5-5.4)	4.8 (4.4-5.2)	4.9 (4.5-5.5)	0.717
Creatinine [mmol/l]	82 (71-104)	83 (69-92)	81.5(69.5-93.5)	0.655
Clinical brachial BP [mm Hg]	173±22 ^{†††} /94±11 ^{†††}	169±18 ^{†††} /93±12 ^{†††}	120±14/70±9	<0.001
Brachial pulse pressure [mm Hg]	80±20 ^{†††}	76±15 ^{†††}	51±9	<0.001
Heart rate [bpm]	74±12 ^{††}	70±12	63±10	<0.01
24-h BP [mm Hg]	160±16/98±11	141±15/89±12	-	<0.01
24-h pulse pressure [mm Hg]	62±13	52±10	-	<0.005
24-h heart rate [bpm]	76±10	74±10	-	0.386
Day BP [mm Hg]	161±17/100±12	145±16/92±13	-	<0.05
Day pulse pressure [mm Hg]	61±13	53±11	-	<0.01
Day heart rate [bpm]	79±10	77±12	-	0.558
Night BP [mm Hg]	154±16/91±10	132±15/82±11	-	<0.001
Night pulse pressure [mm Hg]	63±14	15±9	-	<0.001
Night heart rate [bpm]	67±9	65±9	-	0.267
Pulse wave velocity [m/s]	9.3±2.2 ^{***†††}	7.2±1.0 [†]	6.2±1.3	<0.001

Data are shown as means ± S.D. medians (interquartile range) or absolute numbers. Variables are compared by ANOVA followed by the Scheffe's post hoc test or Kruskal Wallis test or unpaired t-test where appropriate; * p<0.05. ** p<0.01. *** p<0.001 vs. EH; [†] p<0.05. ^{††} p<0.01. ^{†††} p<0.001 vs. NCS.

Table 2. Simple regression analysis and multiple regression analysis using PWV as dependent variable.

	Simple regression		Multiple regression	
	r	p-value	β	p-value
Age	0.4870	<0.001	0.3471	<0.001
Clinical brachial SBP	0.3989	<0.01	-	-
Brachial pulse pressure	0.5057	<0.001	-	-
24-h SBP	0.5196	<0.001	-	-
24-h pulse pressure	0.5982	<0.001	-	-
Day SBP	0.4896	<0.001	0.2087	0.094
Day pulse pressure	0.5555	<0.001	-	-
Night SBP	0.5425	<0.001	-	-
Night pulse pressure	0.6396	<0.001	0.3919	<0.005

r = Pearson's correlation coefficient. β = multiple regression analysis coefficient.

Our data indicate that night-time BP appears to be a more accurate predictor of PWV in essential hypertension. It suggests the importance of 24-h ABPM in order to identify higher cardiovascular risk patients and the importance of whole-day hypertension control. Patients with RH have higher arterial stiffness (represented by carotid-femoral PWV) when compared to moderate EH patients. This difference appears to be independent of clinical blood pressure at the time of measurement.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

This study was supported by the research project of the Ministry of Education of the Czech Republic No. 0021620817, 21620807 and by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic NR/8155-5.

References

- HOPE SA, HUGHES AD: Drug effects on the mechanical properties of large arteries in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **34**: 688-693, 2007.
- LAURENT S, BOUTOUYRIE P, ASMAR R, GAUTIER I, LALOUX B, GUIZE L, DUCIMETIERE P, BENETOS A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* **37**: 1236-1241, 2001.
- MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J, ABBOTT R, GODWIN J, DYER A, STAMLER J: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* **335**: 765-774, 1990.
- MANCIA G, BOMBELLI M, FACCHETTI R, MADOTTO F, CORRAO G, TREVANO FQ, GRASSI G, SEGA R: Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* **49**: 1265-1270, 2007a.
- MANCIA G, DE BACKER G, DOMINCZAK A, CÍFKOVÁ R, FAGARD R, GERMANO G, GRASSI G, HEAGERTY AM, KJELDSEN SE, LAURENT S, NARKIEWICZ K, RUILOPE L, RYNKIEWICZ A, SCHMIEDER RE, BOUDIER HA, ZANCHETTI A: 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* **25**: 1751-1762, 2007b.
- NÜRNBERGER J, DAMMER S, OPAZO SAEZ A, PHILLIP T, SCHÄFFERS RF: Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens* **17**: 153-158, 2003.
- ROUTLEDGE FS, McFETRIDGE-DURDLE JA, DEAN CR: Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* **23**: 132-138, 2007.
- VAN BORTEL LM, DUPREZ D, STARMANS-KOOL MJ, SAFAR ME, GIANNATTASIO C, COCKCROFT J, KAISER DR, THUILLIEZ C: Clinical applications of arterial stiffness. Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* **15**: 445-452, 2002.
-

6.2 Rychlost šíření pulzní vlny u primární hyperparatyreózy a efekt chirurgické terapie

Cíl práce: Studie byla zaměřena na vyšetření tuhosti cévní stěny pomocí rychlosti šíření pulzní vlny v přítomnosti primární hyperparatyreózy s a bez současné arteriální hypertenze. Následně jsme hodnotili efekt specifické terapie s odstraněním nadprodukce parathormonu.

Metodika: Bylo vyšetřeno 28 pacientů s primární hyperparatyreózou a současnou hypertenzí a 16 pacientů s primární hyperparatyreózou bez arteriální hypertenze proti 28 pacientům s esenciální hypertenzí a 18 zdravým kontrolám. Jednotlivé skupiny byly srovnatelné věkem, krevním tlakem, BMI, lipidovým spektrem a hladinami glykémie nalačno. Šest měsíců po operaci bylo znovu vyšetřeno 15 pacientů s hypertenzí i bez. Rychlost šíření pulzní vlny byla získána pomocí aplanačního tonometru přístroje Sphygmocor.

Výsledky: Rychlost šíření pulzní vlny byla u pacientů s primární hyperparatyreózou a současnou hypertenzí signifikantně vyšší proti pacientům s esenciální hypertenzí (10,1 vs. 8,5 m/s, $p=0,013$). Tento rozdíl zůstal významný i po adjustaci na věk a krevní tlak ($p=0,02$). Podobně byla rychlost šíření pulzní vlny vyšší i u pacientů s primární hyperparatyreózou bez arteriální hypertenze proti zdravým kontrolám (7,6 vs. 5,8 m/s, $p<0,001$). Šest měsíců po paratyroidektomii došlo kromě normalizace kalciofosfátového metabolismu k významnému poklesu systolického krevního tlaku (131 vs. 123 mmHg, $p=0,004$) a rychlosti šíření pulzní vlny (9,1 vs. 8,5 m/s, $p=0,024$). Po adjustaci na pokles krevního tlaku nebylo snížení rychlosti šíření pulzní vlny významné.

Závěr: Výsledky naší práce naznačují, že primární hyperparatyreóza zvyšuje tuhost cévní stěny vyjádřenou rychlostí šíření pulzní vlny u hypertenzních i nehypertenzních pacientů. Neprokázáli jsme však asociaci PWV ani s hladinami kalcia, ani s hladinami iPTH. Specifická léčba odstraněním nadprodukce parathormonu vede k významnému poklesu rychlosti šíření pulzní vlny, který může být podmíněn hlavně poklesem krevního tlaku.

Článek byl přijatý k publikaci v Hypertension Research. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy

Jan Rosa¹, Ivan Raska jr.¹, Dan Wichterle², Ondrej Petrak¹, Branislav Strauch¹, Zuzana Somloova¹, Tomas Zelinka¹, Robert Holaj¹, Jiri Widimsky jr.¹

¹3rd Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, First Medical Faculty, Charles University, Prague and ²2nd Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Correspondence to: Jan Rosa, 3rd Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, U Nemocnice 2, 128 08 Prague, Czech Republic, tel.:+420224962945, fax:+420224963245, email: jan.rosa@lf1.cuni.cz

Running title: Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism

ABSTRACT

Objective: The study was aimed at investigating the arterial stiffness assessed by aortic pulse wave velocity (PWV) in the presence of primary hyperparathyroidism (PH), with and without concomitant hypertension. Subsequently, we examined the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness.

Design and Methods: Twenty-eight patients with PH and concomitant hypertension and 16 with PH without hypertension were investigated in comparison with 28 essential hypertensive patients and 18 healthy controls, respectively. Patients were matched for age, blood pressure (BP), BMI, lipid profile and fasting glucose. Six months after parathyroidectomy, 15 patients were examined again. PWV was obtained using SphygmoCor applanation tonometer.

Results: PWV was significantly higher in patients with PH and hypertension when compared to essential hypertension (10.1 vs. 8.5 m/s, $p=0.013$). It remained significant even after adjustment for age and BP ($p=0.02$). Similarly, PWV was significantly higher in PH patients without hypertension in comparison with healthy controls (7.6 vs. 5.8 m/s, $p<0.001$). Six months after surgery, in addition to normalization of calcium metabolism, significant decrease in systolic BP (131 vs. 123 mmHg, $p=0.004$) and PWV (9.1 vs. 8.5 m/s, $p=0.024$) was observed. After adjustment for BP reduction, the decrease of PWV appeared nonsignificant.

Conclusions: Our data indicate that PH increases PWV as a marker of arterial stiffness, both in hypertensive and non-hypertensive patients. However, neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Specific treatment by parathyroidectomy significantly decreases PWV, which might be mainly determined by improved BP control after surgery.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism, hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity

INTRODUCTION

Primary hyperparathyroidism (PH) is frequently associated with arterial hypertension.¹ The prevalence of high blood pressure varies between 20 and 80%.^{2, 3} The association of PH and hypertension remains unclear, but it has been attributed to the combined effect of persistently high levels of serum calcium, parathyroid hormone (PTH) and other vasoactive calcium-regulating hormones and/or renal function impairment.⁴ Furthermore, overrepresentation of cardiovascular complications and mortality has been reported.^{3, 5, 6}

Only few data are available on large artery properties in PH. Several studies investigated endothelial dysfunction^{7, 8}, augmentation of peripheral pulse waveform^{9, 10} or aortic stiffness index¹¹ in PH. So far, only one study examined pulse wave velocity (PWV) as a measure of arterial stiffness in normotensive patients with PH.¹² To our best knowledge, reports are missing on PWV evaluation in patients with PH with concomitant hypertension. PWV is considered to be a biomarker of cardiovascular risk beyond classical risk factors.¹³

It is still discussed, whether parathyroidectomy (PTX) might result in blood pressure (BP) reduction, in recovery of large arteries properties and in improvement of cardiovascular morbidity and mortality.^{12, 14-16}

The study was aimed at investigating the arterial stiffness assessed by carotid-femoral PWV in the presence of PH. Specifically, we investigated the hypothesis that PWV is increased in patients with PH with or without concomitant hypertension when compared to patients with essential hypertension and healthy controls, i.e. independently of prevailing arterial BP. We also examined the effect of PTX on arterial stiffness.

METHODS

Study population

Twenty-eight patients with PH and concomitant hypertension (PHHT), 16 PH patients without hypertension (PHNT), 28 patients with essential hypertension (EH) and 18 normotensive control subjects (NCS) were studied. Six months after successful PTX, 15 patients (11 hypertensive and 4 without hypertension) were investigated again. All subjects were females. Each participant provided written informed consent and the study was approved by the local Ethics Committee.

The diagnosis of PH was established by demonstrating hypercalcaemia and hypophosphatemia in the presence of elevated intact PTH concentrations.¹⁷ Ultrasonography and/or Tc-99m MIBI scintigraphy of the parathyroid glands were performed prior to surgery. Only patients with confirmed parathyroid adenoma were included in the study. Subjects were considered hypertensive if their clinical BP was repeatedly higher than 140/90mmHg or if they were treated with antihypertensive drugs. Hypertensive patients with PH were treated with beta-blockers (17), calcium channel blockers (9), ACE inhibitors/sartans (12) or loop diuretics (4). Since this treatment might influence renin-angiotensin-aldosterone system, neither plasma renin activity, nor aldosterone levels were evaluated in this group. The diagnosis of essential hypertension (EH) was made by the exclusion of the most common forms of secondary hypertension (primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, renal parenchymal disease and renovascular hypertension) and there were no signs of PH. EH patients were treated with calcium channel blockers and/or alpha blocker. Normotensive controls (NCS) were recruited from subjects without history of hypertension or cardiovascular disease who were free of antihypertensive medication.

Pulse wave velocity

All subjects underwent PWV assessment by the applanation tonometer Sphygmocor (AtCor Medical, West Ryde, Australia). Subjects were studied by a single examiner after overnight fasting, after 15 minutes resting period in supine position in a quiet room. Aortic PWV was assessed by the time difference between pulse wave upstrokes, which were consecutively measured at right common carotid artery and right femoral artery and aligned by ECG-based trigger. The "percentage pulse height algorithm" was used to locate the foot of the pulse waves.

Blood pressure measurements

Brachial blood pressure values were obtained immediately before arterial stiffness assessment using an oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA).

Laboratory tests

All biochemical parameters were analyzed using multi-analyzers (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany) in the institutional central laboratory. Serum intact PTH was determined using electrochemiluminescence immunoassay. Cockcroft-Gault formula was used for estimation of glomerular filtration rate (eGFR).

Statistical analysis

Depending on the normal/non-normal distribution (Shapiro-Wilks W test) of individual variables, the results are shown as means \pm standard deviation (SD) or medians (interquartile range). Between-group comparisons were performed by two-tailed t-test for independent samples. Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed variables. Pearson's correlation analysis and multivariate regression analysis (stepwise forward method) was applied to assess the relationship among PWV and clinical/laboratory parameters. For between-group PWV comparison, multivariate regression model was used to adjust for confounding indices. Differences between patients before and after operation were analyzed by t-test for dependent samples or Wilcoxon's pair test for non-normal distributed variables, as well as by ANOVA for repeated measurements. A p-value < 0.05 was considered to be significant. The Statistica (StatSoft, Inc. (2003), STATISTICA Cz) was used for statistical analysis.

RESULTS

The basic characteristics of studied groups are shown in Table 1. There were no significant differences in age, duration of hypertension, BMI, lipid profile, fasting glucose and creatinine levels between PHHT and EH group. PHHT patients had higher potassium levels, and, as expected, higher levels of calcium and lower phosphate levels. PWV was significantly higher in PHHT patients when compared to EH (10.1 vs. 8.5 m/s, $p=0.013$). No significant difference in clinical blood pressure between both groups (136/77 vs. 135/74 mmHg, $p=0.71/0.35$) was found. The difference in PWV remained significant even after adjustment for age and

mean blood pressure ($p=0.02$; the results were comparable when adjusted for systolic or diastolic BP). Similarly, PWV was significantly higher in PHNT group when compared to NCS (7.6 vs. 5.8 m/s, $p<0.001$). This difference remained significant even after adjustment for age and mean blood pressure ($p=0.003$; the results were comparable when adjusted for systolic and diastolic BP). The results are illustrated in categorized scatterplot (Figure 1).

Table 1. Characteristics of studied subjects

	PHHT	EH	p-value	PHNT	NCS	p-value
Number of subjects, n	28	28	-	16	18	-
Age [years]	65±10	63±10	0.410	52±14	48±15	0.431
Duration of hypertension [years]	9 (5-15)	5 (1-15)	0.454	-	-	-
Body mass index [kg.m ⁻²]	28.3±4.7	27.4±4.8	0.527	24.6±3.4	25.3±3.8	0.560
Plasma sodium [mmol/l]	141±3	142±4	0.339	141±3	141±2	0.376
Plasma potassium [mmol/l]	4.5±0.5	4.2±0.4	0.003	4.4±0.3	4.2±0.3	0.032
Plasma chloride [mmol/l]	105±4	106±3	0.481	106±2	106±3	0.569
Plasma calcium [mmol/l]	2.81±0.22	2.35±0.14	<0.001	2.73±0.15	2.34±0.11	<0.001
Plasma phosphorus [mmol/l]	0.81±0.16	1.14±0.17	<0.001	0.85±0.13	1.11±0.18	<0.001
iPTH [pmol/l]	18.1±11.5	-	-	20.2±13.8	-	-
Total plasma cholesterol [mmol/l]	5.0±0.9	5.2±1.3	0.509	5.4±1.2	5.4±1.3	0.932
LDL cholesterol [mmol/l]	2.9±0.9	3.0±1.1	0.756	3.7±1.0	3.3±1.2	0.398
HDL cholesterol [mmol/l]	1.3±0.3	1.4±0.4	0.517	1.5±0.4	1.6±0.4	0.468
Triacylglycerides [mmol/l]	1.7±1.0	1.7±0.7	0.915	1.1 (0.8-1.9)	1.0 (0.8-1.5)	0.533
Fasting plasma glucose [mmol/l]	5.6 (4.8-6.2)	5.2 (4.4-6.0)	0.209	4.8 (4.4-5.4)	4.7 (4.6-5.4)	0.957
Creatinine [μmol/l]	75±15	77±17	0.597	60±10	69±14	0.039
eGFR [ml/min]	83±29	78±25	0.476	103±28	98±27	0.792
Smokers, n (%)	4 (14%)	6 (21%)	-	2 (13%)	2 (11%)	-
Clinical brachial SBP [mmHg]	136±17	135±19	0.711	120±16	118±14	0.728
Clinical brachial DBP [mmHg]	77±10	74±10	0.350	75±9	68±8	0.034
Brachial mean BP [mmHg]	99±11	96±12	0.385	91±10	85±10	0.090
Brachial pulse pressure [mmHg]	60±16	60±14	0.869	45±10	50±10	0.182
Heart rate [bpm]	70±8	70±13	0.942	72±8	66±8	0.089
Pulse wave velocity [m/s]	10.06±2.54	8.48±2.03	0.013	7.6±1.8	5.83±0.88	<0.001

PHHT - patients with primary hyperparathyroidism and concomitant hypertension; EH - essential hypertension patients; PHNT - primary hyperparathyroidism patients without hypertension; NCS - normotensive control subjects; eGFR - estimated glomerular filtration rate.

Values are shown as means±SD or medians (interquartile range) or absolute numbers and percentages. Variables are compared by unpaired t-test or Kruskal Wallis test where appropriate

In PHHT, PWV univariately correlated with duration of hypertension, age, systolic and mean blood pressure, pulse pressure, plasma phosphates and fasting glucose. In multivariate regression analysis, PWV significantly correlated only with age ($\beta = 0.441$, $p < 0.01$) and fasting glucose level ($\beta = 0.442$, $p < 0.05$). In PHNT group, PWV univariately correlated with age, BMI, diastolic BP, total cholesterol and triglycerides level. In multivariate regression analysis, PWV significantly correlated only with age ($\beta = 0.447$, $p < 0.05$). Results are shown in Table 2.

Table 3 summarizes the characteristics of 15 subjects with PH (hypertensive, as well as normotensive) who underwent surgical treatment. Six months after surgery, in addition to normalization of calcium metabolism, significant decrease in systolic BP (131 vs. 123 mmHg, $p = 0.004$), pulse pressure (56 vs. 48 mmHg, $p = 0.001$) and PWV (9.1 vs. 8.5 m/s, $p = 0.024$) was observed, while antihypertensive medication was not intensified. After adjustment for BP reduction, the decrease of PWV appeared nonsignificant ($p = 0.12$). Surprisingly, serum creatinine increased and eGFR decreased after surgery (both with borderline statistical significance).

Table 2. Simple regression analysis and multivariate regression analysis using PWV as dependent variable for PHHT

	Simple regression		Multiple regression	
	r	p-value	β	p-value
Duration of hypertension [years]	0.4317	0.045	-	-
Age [years]	0.5758	0.001	0.4408	0.0090
Clinical brachial SBP [mmHg]	0.5699	0.002	0.2344	0.2077
Brachial mean BP [mmHg]	0.4225	0.025	-	-
Brachial pulse pressure [mmHg]	0.6334	<0.001	-	-
Plasma phosphorus [mmol/l]	0.3855	0.043	-	-
Fasting plasma glucose [mmol/l]	0.6660	<0.001	0.4419	0.026

Simple regression analysis and multivariate regression analysis using PWV as dependent variable for PHNT

Age [years]	0.5816	0.018	0.4466	0.023
Body mass index [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$]	0.5926	0.016	-	-
Clinical brachial DBP [mmHg]	0.5191	0.039	0.2226	0.159
Total plasma cholesterol [mmol/l]	0.6184	0.014	0.2083	0.189
Triacylglycerides [mmol/l]	0.7452	0.001	0.4050	0.082

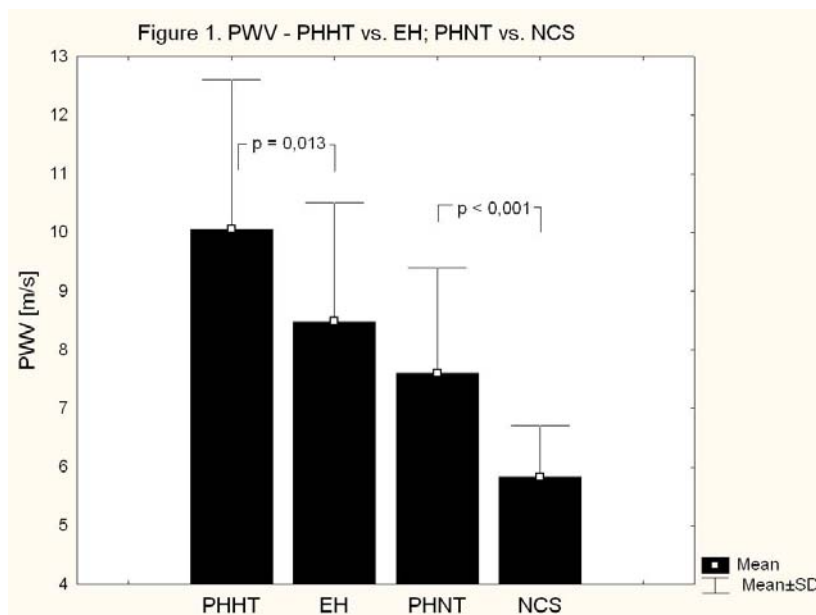
PHHT - patients with primary hyperparathyroidism and concomitant hypertension; PHNT - primary hyperparathyroidism patients without hypertension; PWV - pulse wave velocity
r = Pearson's correlation coefficient, β = multiple regression analysis coefficient

Table 3. Characteristics of 15 (11 PHHT and 4 PHNT) studied subjects before and 6 months after PTX

	Before	After	p-value
Age [years]		63±12	
Body mass index [kg.m ⁻²]	27.2±4.7	27.3±4.8	0.844
Plasma sodium [mmol/l]	141±3	141±3	0.937
Plasma potassium [mmol/l]	4.4±0.3	4.3±0.5	0.099
Plasma chloride [mmol/l]	106±3	104±3	0.028
Plasma calcium [mmol/l]	2.82±0.23	2.14±0.23	<0.001
Plasma phosphorus [mmol/l]	0.83±0.16	1.13±0.26	<0.005
iPTH [pmol/l]	19.5±17.1	2.9±1.6	<0.005
Total plasma cholesterol [mmol/l]	4.7±1.1	5.2±1.0	0.114
LDL cholesterol [mmol/l]	2.9±1.0	3.1±0.9	0.432
HDL cholesterol [mmol/l]	1.3±0.4	1.3±0.3	0.908
Triacylglycerides [mmol/l]	1.2 (1.0-1.9)	1.2 (0.9-1.5)	0.859
Fasting plasma glucose [mmol/l]	5.2±0.9	5.7±1.5	0.246
Creatinine [μmol/l]	68±12	76±18	0.054
eGFR [ml/min]	89±32	83±33	0.065
Clinical brachial SBP [mmHg]	131±20	123±18	0.004
Clinical brachial DBP [mmHg]	75±13	75±11	0.922
Brachial mean BP [mmHg]	94±14	91±12	0.276
Brachial pulse pressure [mmHg]	56±13	48±12	0.001
Heart rate [bpm]	69±9	68±10	0.659
Pulse wave velocity [m/s]	9.05±1.81	8.54±1.79	0.024

PHHT - patients with primary hyperparathyroidism and concomitant hypertension;
 PHNT - primary hyperparathyroidism patients without hypertension; PTX -
 parathyroidectomy; eGFR - estimated glomerular filtration rate.

Values are shown as means±SD or medians (interquartile range). Variables are compared by paired t-test or Wilcoxon's pair test where appropriate.



DISCUSSION

Our study demonstrated higher aortic stiffness determined by PWV in both hypertensive and normotensive subjects with PH when compared to age-matched patients with EH, and normotensive control subjects, respectively. BP and age are considered to be the main determinants of PWV.¹³ Even if both pairs of studied groups were comparable in terms of BP and age, the PWV was adjusted for these confounders in multivariate model and the difference in PWV remained significantly higher in both normotensive and hypertensive patients with PH. Our findings of higher PWV in PH hypertensive subjects compared to normotensive forms, and the BP and PWV decrease after PTX support the fact that BP might primarily determine PWV. On the other hand, we found higher PWV in both hypertensive and normotensive PH forms when compared to essential hypertension or normotensive control subjects with comparable BP levels. Moreover, the fact that PWV did not correlate with BP using multivariate regression analysis suggests, that higher BP might not be the only mechanism of increased arterial stiffness in PH. Calcium and/or PTH changes may also play a role in higher aortic stiffness in PH. Disturbances in calcium metabolism/PTH may enhance catecholamines secretion, induce activation of renin-angiotensin-aldosterone system, vasoconstriction or sensitivity of the wall vessel to the vasoconstrictor substances.⁴ Hypercalcaemia has been associated with hypertension, left ventricular hypertrophy, arrhythmias, vasoconstriction, as well as calcification of the myocardium, heart valves, coronary arteries and carotid plaque thickness.¹⁸ Serum calcium level or PTH has been reported as a risk factor for coronary heart disease.¹⁹ In our study, neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Different effects of PTH on vasculature with vasodilatation or vasoconstriction have been observed.²⁰ In a recent study, positive correlation of PTH with elevated levels of aldosterone has been reported²¹ and thus differences in plasma aldosterone levels may also play a role. However, in previous studies no similar correlation of PTH with aldosterone was observed and, furthermore, there were no differences in aldosterone levels before and after surgery in patients with PH.²² In another study, PTH levels were closely correlated with intracellular, but not with total serum calcium levels.² Thus, PTH may act as an ionophore for the calcium entry to the cell. It might stimulate the endothelial expression of pro-atherosclerotic and pro-inflammatory markers, impair smooth muscle cells relaxation and it might act as

hypertrophic factor on vascular smooth muscle and myocardial cells.²³ Therefore, PTH may affect aortic stiffness in PH indirectly. Increased arterial stiffness in PH may thus result from either structural (arterial wall calcification) or functional (e.g. endothelial) abnormalities in large and medium-sized vessels, or combination of both factors. However, functional changes seem to be crucial.¹⁸

PH might lead to a deterioration of renal functions. Apart from the effects of hypercalcaemia (nephrolithiasis or nephrocalcinosis induced nephropathy), direct effect of PTH has been discussed. It might affect renal microcirculation with influence of renal blood flow, GFR and excretory functions.^{20, 24} The exact mechanism of PTH on renal blood flow is not clear, as far as both vasodilatory and vasoconstrictive effects of PTH on glomerular vessels were described.²⁰ PTX is usually associated with renal function improvement¹ and/but renal function impairment after PTX is rare finding in the literature.²⁰ Although we have observed mild increase in serum creatinine and decreased eGFR after surgery (with borderline statistical significance), our population was free of patients with manifestation of renal failure. We believe that these insignificant results could be influenced either by a relatively small number of studied subjects after PTX or other contributory cofactors. The decrease of PTH after PTX with changes in renal blood flow might be responsible for acute alteration of renal function.²⁰ In the long term, however, these haemodynamic changes may contribute to the attenuation of the progression of renal failure. Since our patients were followed up only six months after surgery we are not able to assess long term effect of PTX in our subject population. We assume that renal function will subsequently improve and slight impairment of renal functions, which we observed, was only temporary.²⁰ We also believe that further studies focusing on this particular topic are needed. Our study, however, was not designed for complex evaluation of renal functions before and after PTX.

Our results are in line with some previous studies, which suggest that PTX might improve BP control^{3, 25}, left ventricular diastolic dysfunction, cardiac irritability and myocardial ischemia and overall cardiovascular risk reduction^{3, 25}. On the other hand, there are studies with contradictory results, suggesting that PTX might not be beneficial to BP control^{14, 26}, arterial stiffness improvement¹² or to cardiovascular risk reduction¹⁴. Except the levels of calcium and PTH, harmful effects of hyperparathyroid condition depend also on the disease duration. This variable is

unknown in the clinical studies enrolling populations with varying disease severity. Moreover, different methodology is used. Another explanation for different results might be a relatively small sample of subjects in our study, as a result of relative rareness of PH. This fact might be one of the possible limitations of our study. Longitudinal investigation on large sample of patients with PH with ambulatory blood pressure monitoring before and after PTX in PH is obviously necessary. Another possible limitation of our study might be different antihypertensive treatment in PH and EH group with different effect on PWV. Although there were no significant differences in BP. Furthermore, since doxazosin has no effect and verapamil slight effect on PWV²⁷, various antihypertensive treatment in PH group could only decrease PWV in this group.

In conclusion, the present study demonstrated that PH might be associated with higher arterial stiffness (represented by carotid-femoral PWV) when compared to EH patients or normotensive controls and that this difference is independent of age and clinical blood pressure. Neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Specific treatment by PTX seems to be beneficial for PWV decrease, which might be mainly determined by improved BP control after surgery. Since PTX indications for asymptomatic forms of PH have been discussed^{17, 28}, our data suggest the potential benefit with reduction of subclinical organ damage after surgical treatment in these patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the research project of the Ministry of Education of Czech Republic No. 21620817, 21620807.

REFERENCES

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1863-1875.
2. Fardella C, Rodriguez-Portales JA. Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension. *Journal of endocrinological investigation*. 1995;18(11):827-832.
3. Hedback GM, Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med*. 2002;251(6):476-483.
4. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab*. 1995;21(1-3):77-81.

5. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776-1787.
6. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(10):3849-3856.
7. Fallo F, Cella G, Casonato A, et al. Biochemical markers of endothelial activation in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*. 2006;38(2):125-129.
8. Baykan M, Erem C, Erdogan T, et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(3):323-328.
9. Smith JC, Page MD, John R, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(10):3515-3519.
10. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(6):3326-3330.
11. Bitigen A, Tanalp AC, Kaynak E, et al. Elastic properties of aorta in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Pract*. 2006;60(12):1572-1575.
12. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Posadzy-Malaczynska A, Kisters K, Rahn KH. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol*. 2001;55(4):303-308.
13. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-511.
14. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(7):2255-2261.
15. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Current Osteoporosis Reports*. 2008;6(2):77-83.
16. Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Maslowski AH. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *Journal of hypertension*. 1988;6(9):747-752.
17. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(2):335-339.
18. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2008;31(10):925-931.
19. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):69-74.
20. Montenegro FL, Martin RM, Correa PH. Renal failure after surgery for primary hyperparathyroidism: is acute reduction of parathyroid function a risk factor? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2009;64(4):369-372.
21. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146(6):1035-1041.

22. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism: clinical and experimental*. 1999;48(3):298-300.
23. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. *European journal of clinical investigation*. 2008;38(11):798-803.
24. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *British journal of pharmacology*. 1996;118(8):1995-2000.
25. Ringe JD. Reversible hypertension in primary hyperparathyroidism--pre- and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr*. 1984;62(10):465-469.
26. Sancho JJ, Rouco J, Riera-Vidal R, Sitges-Serra A. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World journal of surgery*. 1992;16(4):732-735; discussion 736.
27. Mahmud A. Reducing arterial stiffness and wave reflection - Quest for the Holy Grail? *Artery Research*. 2007;Vol. 1(1):13-19.
28. Sitges-Serra A, Rosa P, Valero M, Membrilla E, Sancho JJ. Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism: controversies and evidence-based approach. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(3):239-244.

6.3 Adrenalektomie u primárního hyperaldosteronismu snižuje tuhost cévní stěny

Cíl práce: Aldosteron významně přispívá k akumulaci různých typů kolagenových vláken a růstového faktoru v cévní stěně, což vede ke zvýšené tuhosti cévní stěny. V naší předchozí práci jsme prokázali, že tuhost cévní stěny je u primárního hyperaldosteronismu zvýšena nezávisle na současné hypertenzi. Cílem této práce bylo zhodnotit efekt specifické terapie na tuhost cévní stěny u pacientů s primárním hyperaldosteronismem.

Metodika: Dvacet devět pacientů s potvrzeným primárním hyperaldosteronismem (15 s aldosteron produkujícím adenomem léčených unilaterální laparoskopickou adrenalektomií, 14 léčených spironolaktonem [převážně idiopatický hyperaldosteronismus]) bylo vyšetřeno aplanačním tonometrem stanovením rychlosti šíření pulzní vlny (*pulse wave velocity, PWV*) a augmentačního indexu (AI) v čase zjištění diagnózy a následně 1 rok po specifické léčbě.

Výsledky: Klinický krevní tlak se po adrenalektomii snížil z $167 \pm 18 / 96 \pm 9$ na $136 \pm 12 / 80 \pm 7$ mmHg ($P=0,001$) a při terapii spironolaktonem z $165 \pm 21 / 91 \pm 13$ na $151 \pm 22 / 88 \pm 8$ mmHg ($P>0,05$). Průměrný 24hodinový krevní tlak se po adrenalektomii snížil z $150 \pm 18 / 93 \pm 11$ mmHg na $126 \pm 17 / 80 \pm 10$ mmHg ($P<0,01$) a při léčbě spironolaktonem z $155 \pm 16 / 94 \pm 12$ na $139 \pm 18 / 88 \pm 8$ mmHg ($P>0,05$). PWV se po operaci významně snížila z $9,5 \pm 2,7$ m/s na $7,6 \pm 2$ m/s ($P=0,001$) a centrální AI (přepočítaný na srdeční frekvenci 75/min.) se významně snížil z 27 ± 10 na 19 ± 9 % ($P<0,01$). U pacientů léčených spironolaktonem jsme však nezjistili významné rozdíly parametrů tuhosti cévní stěny (PWV $9,3 \pm 1,6$ m/s vs. $8,8 \pm 1,3$ m/s; $P>0,05$).

Závěr: Chirurgická léčba primárního hyperaldosteronismu vedla na rozdíl od konzervativní léčby spironolaktonem k signifikantnímu poklesu krevního tlaku a parametrů tuhosti cévní stěny.

Článek byl publikován v American Journal of Hypertension. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

Adrenalectomy Improves Arterial Stiffness in Primary Aldosteronism

Branislav Štrauch¹, Ondřej Petrák¹, Tomáš Zelinka¹, Dan Wichterle², Robert Holaj¹, Mojmír Kasalický³, Libor Šafařík⁴, Ján Rosa¹ and Jiří Widimský Jr¹

BACKGROUND

Aldosterone has been shown to substantially contribute to the accumulation of different types of collagen fibers and growth factors in the arterial wall, which increase wall stiffness. We previously showed that arterial wall stiffness is increased in primary aldosteronism (PA) independently of concomitant hypertension. This study was aimed at assessing the effects of specific treatment of PA on the arterial stiffness.

METHODS

Twenty-nine patients with confirmed PA (15 with aldosterone-producing adenoma treated by unilateral laparoscopic adrenalectomy, 14 treated with spironolactone (mainly idiopathic aldosteronism) were investigated by Sphygmocor applanation tonometer (using measurement of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI)) at the time of the diagnosis and then ~1 year after the specific treatment.

RESULTS

The office blood pressure (BP) decreased from $167 \pm 18/96 \pm 9$ to $136 \pm 12/80 \pm 7$ mm Hg after adrenalectomy ($P = 0.001$), and from $165 \pm 21/91 \pm 13$ to $151 \pm 22/88 \pm 8$ mm Hg (not significant (n.s.)) on spironolactone. The mean 24-h BP decreased from $150 \pm 18/93 \pm 11$ mm Hg to $126 \pm 17/80 \pm 10$ mm Hg after adrenalectomy ($P < 0.01$), and from $155 \pm 16/94 \pm 12$ to $139 \pm 18/88 \pm 8$ mm Hg (n.s.) on spironolactone. The PWV significantly decreased after surgery from 9.5 ± 2.7 m/s to 7.6 ± 2 m/s ($P = 0.001$), and the AI (recalculated for heart rate 75/min) decreased significantly from 27 ± 10 to $19 \pm 9\%$ ($P < 0.01$). On the other hand, we did not find significant change of arterial stiffness indices in patients treated with spironolactone (PWV: 9.3 ± 1.6 m/s vs. 8.8 ± 1.3 m/s (n.s.); AI: $25 \pm 9\%$ vs. $25 \pm 8\%$ (n.s.)).

CONCLUSIONS

Surgical but not conservative treatment of PA led to a significant decrease of BP and arterial stiffness parameters.

Am J Hypertens 2008; **21**:1086–1092 © 2008 American Journal of Hypertension, Ltd.

Primary aldosteronism (PA) is a secondary form of hypertension defined by an autonomous aldosterone overproduction, which is caused in most cases by adrenocortical adenoma or bilateral adrenal hyperplasia. Recently published studies from various geographical populations reported significantly higher prevalence of PA in hypertensive patients than previously accepted¹—a recent Italian PAPY (PA Prevalence in Italy) study reported a prevalence of 11% in a nonselected population.² We have previously shown that PA is the most frequent form of secondary hypertension in patients admitted to our Hypertension Unit with a considerably high (19%) prevalence in moderate to severe hypertension.³

Retrospective studies showed that subjects with PA might be at higher cardiovascular risk than patients with essential

hypertension (EH).^{4,5} Patients with PA present more frequently with increased left ventricular mass, significant impairment of left ventricular diastolic filling,⁶ higher urine albumin excretion,⁷ increased intima-media thickness of the common carotid artery,⁸ and impaired diurnal blood pressure (BP) variation⁹ in comparison with EH.

Aldosterone affects arteriolar vasoactive tone and sodium homeostasis. Recent studies in vascular smooth muscle cell cultures and animal experiments demonstrated that aldosterone contributed substantially to the accumulation of different types of collagen fibers and growth factors.^{10,11} Research has also focused on the role of aldosterone in the changes of aortic collagen accumulation using various pharmacological interventions. Spironolactone prevented the development of aortic fibrosis in spontaneously hypertensive rats.¹² Aldosterone administered to uninephrectomized Sprague-Dawley rats fed with high sodium diet increased carotid arterial stiffness in association with aortic fibronectin accumulation. This effect was independent of the wall stress, as shown by comparison with normotensive controls and eplerenone reversed these vascular changes.¹³ In exogenous hyperaldosteronism in rat, aldosterone caused myocardial collagen and arterial fibronectin accumulation, the latter being responsible for increased intrinsic carotid stiffness. Eplerenone prevented

¹Third Department of Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic;

²Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; ³First Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic;

⁴Department of Urology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic. Correspondence: Branislav Štrauch (strauch@volny.cz)

Received 18 April 2008; first decision 9 May 2008; accepted 25 June 2008; advance online publication 24 July 2008. doi:10.1038/ajh.2008.243

© 2008 American Journal of Hypertension, Ltd.

both cardiac and arterial effects but did not reduce consistently systolic BP.¹⁴

There are only few data dealing with the aldosterone effect on vascular changes in humans.^{15,16} The treatment of EH with aldosterone antagonist spironolactone was able to reduce significantly the augmentation index (AI) and pulse wave velocity (PWV).¹⁶ Positive correlations were found between the aldosterone-to-renin ratio and AI, but not between aldosterone-to-renin ratio and PWV. Pronounced fibrosis was detected in small resistance arteries of patients with PA in comparison to BP-matched patients with EH.¹⁷ In our previous study, patients with PA had increased aortic wall stiffness when compared to EH patients.¹⁸ Our study was thus aimed at comparing arterial stiffness in patients with PA by use of central aortic AI (derived from the radial artery pulse wave) and carotid-femoral PWV before and after the specific treatment (adrenalectomy or spironolactone).

METHODS

Study population. Overall, 29 patients with PA were studied. Fifteen patients (8 males), aged 47 ± 13 years, underwent laparoscopic adrenalectomy for unilateral adrenal aldosterone-producing adenoma (confirmed before surgery by adrenal venous sampling (AVS) in most patients and then by normalization of plasma aldosterone, plasma renin activity (PRA) and histology) and the remaining 14 patients (8 males), aged 54 ± 9 years, were treated with spironolactone due to bilateral adrenal hyperplasia or unknown subtype of PA (refusal of further investigation, age 65 and more, unsuccessful AVS).

The initial examination of subjects was performed at the time of the diagnosis of PA after discontinuation of their usual antihypertensive therapy. Patients were switched to an α -blocker (doxazosine) and/or slow-release verapamil at least 14 days before the admission to eliminate the interference of other antihypertensive drugs with the renin-angiotensin-aldosterone system. The second examination was performed 1 year after the adrenalectomy (1.1 ± 0.2 years) and after at least 1 year (1.5 ± 0.5 years) of treatment with spironolactone (42 ± 22 mg/day, range 25–100 mg/day). The dose of spironolactone was up-titrated to achieve target BP control, but was limited by frequent side effects (mostly gynecomastia or menstrual cycle irregularity). Many of the subjects on spironolactone were treated with other antihypertensives, particularly slow-release verapamil (93%), hydrochlorothiazide (71%), and amiloride (36%) to achieve better BP control. The use of other antihypertensive drugs was rare (one patient β -blocker and one angiotensin-receptor blocker). Most of the patients who underwent adrenalectomy (9) did not receive any antihypertensive treatment after surgery.

Laboratory tests. The screening for the diagnosis of PA was based on an elevated aldosterone-to-renin ratio ≥ 40 ((ng/dl)/(ng/ml/h)) when PRA and aldosterone levels were measured after 2-h upright position, suppressed PRA (≤ 0.7 ng/ml/h) and elevated plasma aldosterone (≥ 15 ng/dl). The diagnosis of PA was confirmed by the absence of plasma aldosterone

suppression after saline infusion (plasma aldosterone ≤ 7 ng/dl).^{19,20} AVS was used in 10 of 15 patients in the surgically treated group. The remaining five were referred directly to surgery because of a large tumor (over 2 cm), young age, and absence of aldosterone stimulation during postural testing. The group treated with spironolactone consisted of six patients who refused AVS, three in whom AVS proved idiopathic hyperaldosteronism, and five in whom the results of AVS were inconclusive or nonselective and who refused repeated AVS. We used AVS criteria according to a previously published study²¹: success = adrenal vein/inferior vena cava cortisol gradient >2 ; lateralization was considered to be present when the aldosterone/cortisol ratio on one side was greater than four times contralateral.

All hormonal tests were performed by radioimmunoanalysis using commercially available kits (Immunotech, Beckman Coulter Company, Prague, Czech Republic). Other biochemical parameters were analyzed in the institutional central laboratory.

Pulse wave analysis. All subjects were studied after an overnight fasting in a quiet room. After 15 min at rest in supine position, the pulse wave analysis and PWV measurements were performed by the applanation tonometer SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, Australia).

Pulse wave was measured at radial artery and the aortic pulse wave was derived by means of generalized transfer function. The aortic waveform was calibrated using a single simultaneous measurement of brachial artery BP by an oscillometric sphygmomanometer—(Dinamap, Critikon, Tampa, FL). The aortic (or central) AI was calculated as the ratio of the pressure difference (ΔP) between the shoulder of the wave and the peak systolic pressure to pulse pressure according to the formula $AI = (\Delta P / (\text{systolic BP} - \text{diastolic BP})) \times 100$ (ref. 22). AI values were adjusted for heart rate of 75 beats/min using a SphygmoCor built-in algorithm.²³ In previous large study, the generalized transfer function utilized by SphygmoCor provided acceptable estimate of the ascending aortic systolic, diastolic, and pulse pressures under different conditions.²³ A high level of repeatability and reproducibility of SphygmoCor pulse wave measurements has been established for various patient groups.^{24,25}

Aortic PWV was assessed by the time difference between pulse wave upstrokes, which were consecutively measured at right carotid artery and right femoral artery and aligned by ECG-based trigger. The “percentage pulse height algorithm” was used to locate the “foot” of the pulse waves.

Oscillometric Spacelabs 90207 device (Spacelabs Medical, Redmond, WA) was used for 24-h ambulatory BP monitoring. The measurements were set at 20-min interval during daytime (6:00–22:00) and 30-min interval during nighttime 22:00–6:00).

Statistical analysis. The statistical analysis was performed by STATISTICA software (Statsoft, Tulsa, OK). Normally distributed data were described by mean \pm s.d.). Continuous variables with clearly nonnormal distributions (Shapiro–Wilks *W*-test) were described as medians (interquartile range).

The paired measurements (before/after treatment) were compared using either *t*-test for dependent samples or Wilcoxon matched pairs test, as appropriate. The difference between two treatment groups was analyzed by *t*-test for independent samples. Pearson's correlation analysis was used to assess the relationship between the PWV or AI and other clinical parameters as well as the relationship between their treatment-induced changes. Spearman's correlation was used for nonnormally distributed indices. Multiple regression analysis was used to adjust the observed change in PWV and AI for all relevant covariates (i.e., significantly correlated with PWV and AI). Specifically, the general regression model was used with the difference in PWV and AI before/after treatment as a dependent variable and treatment group as an independent categorical variable. All univariately significant clinical covariates (shown in detail in Results), their baseline values and/or changes due to the intervention, entered the model as independent continuous variables. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The baseline characteristics of the studied groups and the effects of the treatment are shown in Table 1.

As expected, we observed a significant decrease in plasma sodium, increase in potassium, normalization of aldosterone levels and PRA after surgery and increase of aldosterone levels and PRA after spironolactone treatment.

Positive family history of hypertension was noted in 60% patients in surgically treated group and in 64% patients in the spironolactone group (not significant (n.s.)).

On average, 3.3 ± 0.8 antihypertensive drugs were used in the spironolactone group and 1.0 ± 1.3 drugs after adrenalectomy ($P < 0.001$).

The PWV significantly decreased after surgery from 9.5 ± 2.7 m/s to 7.6 ± 2 m/s ($P = 0.001$), and also the AI (recalculated

for heart rate 75/min) decreased significantly from $27 \pm 10\%$ to $19 \pm 9\%$ ($P < 0.01$). On the other hand, we did not find significant change (only a trend to PWV lowering) of arterial stiffness indices in patients treated with spironolactone (PWV: 9.3 ± 1.6 m/s vs. 8.8 ± 1.3 m/s (n.s.); AI: $25 \pm 9\%$ vs. $25 \pm 8\%$ (n.s.)) (Figure 1).

Directly measured BP parameters and derived central BP indices before and after treatment are summarized in Table 2. Significant decrease of BP variables was observed only in the group of surgically treated patients.

The PWV (before treatment) was significantly correlated with age ($r = 0.53$, $P = 0.003$), systolic BP ($r = 0.47$, $P = 0.01$), 24-h systolic BP ($r = 0.51$, $P = 0.005$), plasma fasting glucose ($r = 0.47$, $P = 0.01$), plasma sodium ($r = 0.54$, $P = 0.003$), and potassium ($r = 0.39$, $P = 0.036$). The AI (before treatment) was significantly correlated only with diastolic BP ($r = 0.48$, $P = 0.09$).

The difference in PWV and AI before/after treatment correlated significantly only with the decrease in systolic BP ($r = 0.50$, $P = 0.006$; $r = 0.58$, $P = 0.001$, respectively) and the decrease in diastolic BP ($r = 0.58$, $P = 0.001$; $r = 0.54$, $P = 0.002$, respectively). No significant correlation was found between the change in arterial stiffness indices and the treatment-induced change in plasma sodium, potassium, aldosterone, and PRA.

Changes in office SBP and DBP were tested separately because of their tight colinearity. For the same reason, and because of missing relationship with PWV and AI, the ambulatory BP measurements were not used as covariates.

In the general regression model with treatment group, change in systolic or diastolic BP, baseline fasting glucose, and age as independent variables, the surgical treatment was borderline significantly associated with the decrease of PWV ($P = 0.06$ and $P = 0.06$ when adjusted for systolic and diastolic BP, respectively). In the regression model with treatment

Table 1 | Clinical characteristics of studied subjects

	Adrenalectomy			Spironolactone			Between-group differences ^a
	Before	After	<i>P</i>	Before	After	<i>P</i>	<i>P</i>
Age (years)	48 ± 13	49 ± 12	—	54 ± 9 ^b	55 ± 9	—	—
Duration of hypertension (years)	10.2 ± 8.6	—	—	14.3 ± 14.1 ^b	—	—	—
Plasma potassium (mmol/l)	3.4 ± 0.4	4.5 ± 0.3	<0.001	3.4 ± 0.6	4.5 ± 0.6	<0.001	n.s.
Plasma sodium (mmol/l)	145 ± 3	139 ± 3	<0.001	144 ± 3	140 ± 3	<0.01	n.s.
Upright plasma aldosterone ^c (ng/dl)	55.0 (33.8; 86.7)	8.0 (4.2; 29.4)	0.001	39.2 (27.4; 73.3)	107.0 (80.5; 159.3)	0.06	<0.001
Upright PRA (ng/ml/h) ^c	0.26 (0.21; 0.41)	2.52 (0.64; 4.8)	<0.001	0.37 (0.26; 0.68)	1.88 (0.67; 4.39)	<0.05	n.s.
Body mass index (kg/m ²)	28.2 ± 4.8	28.4 ± 5.4	n.s.	27.8 ± 4.8	29.1 ± 4.6	n.s.	n.s.
Total cholesterol (mmol/l)	4.6 ± 0.9	4.8 ± 0.9	n.s.	5.2 ± 0.9	5.2 ± 0.9	n.s.	n.s.
LDL-cholesterol (mmol/l)	2.6 ± 0.8	2.8 ± 0.8	n.s.	3.1 ± 0.9	3.1 ± 0.7	n.s.	n.s.
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2	n.s.	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.2	n.s.	n.s.
Plasma glucose ^c (mmol/l)	4.7 (4.2; 5.2)	5.3 (4.7; 6)	<0.001	5.1 (4.9; 5.2)	5.5 (4.9; 5.8)	n.s.	0.04

Values are mean ± s.d.

LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; n.s., not significant; PRA, plasma renin activity.

^aBetween-groups comparison of differences in values before-after treatment. ^bComparison of entry values = n.s.

^cNonnormally distributed parameters are shown as median (interquartile range).

group and change in systolic or diastolic BP as independent variables, the surgical treatment was almost significantly associated with the decrease of AI ($P = 0.053$ and $P = 0.057$ when adjusted for systolic and diastolic BP, respectively). In addition, **Figure 2** illustrates the dominant effect of treatment-induced change in systolic/diastolic BP on the change in indices of arterial stiffness and suggests that surgical treatment might have more beneficial effect on arterial stiffness independently of BP lowering when compared to treatment with spironolactone.

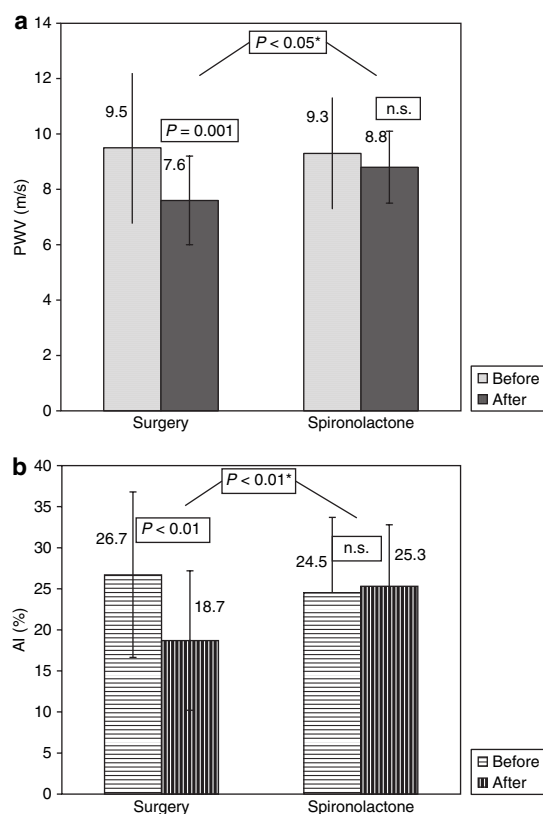


Figure 1 | The effect of treatment on indices of arterial stiffness (a) PWV and (b) AI. PWV, pulse wave velocity; AI, augmentation index.

DISCUSSION

We demonstrated that surgical treatment of PA led to a significant BP decrease that was accompanied by a significant decrease in arterial stiffness. Arterial stiffness depends in particular on BP and age.²⁶ Treatment by various antihypertensive drugs usually leads to an improvement of arterial stiffness indices, but it is still unclear whether this reduction is attributable only to BP lowering or to additional effects on the blood vessel wall.²⁷

In our study, change in both PWV and AI after intervention was clearly related to the decrease of office SBP and DBP. However, in multivariate analysis based predominantly on changes after intervention, the surgical treatment was a consistent, even if statistically borderline, determinant of higher decrease of PWV and AI. This means that other pathogenetic mechanisms, apart from the decrease in BP (e.g., absence of excess aldosterone after surgery in contrast to further increase of aldosterone under spironolactone with activation of nongenomic mechanisms of action), may play an important role.

In contrast, no significant improvement in arterial stiffness was observed after medical treatment with spironolactone. One possible explanation is that this treatment strategy was not sufficient to decrease BP significantly. It may be caused by the relatively low dose, which was limited due to frequent dose-dependent side effects, predominantly gynecomastia.²⁸ In a recent study, therefore, spironolactone treatment was discontinued in 28% of patients with PA.²⁹ In our study, even >60% of men reported painful gynecomastia with doses of 50–100 mg/day. The alternative agent, eplerenone, is free from these adverse side effects. Few data are, however, available about its effects on BP and its recommended dose in PA. Moreover, eplerenone is not yet approved for treatment of hypertension in our country and in some other European countries.

Surprisingly, despite the use of therapy in addition to spironolactone (slow-release verapamil and/or thiazide and/or amiloride diuretics) in most patients, the BP fall was still markedly less than that of patients treated surgically.

The increase observed in plasma aldosterone and PRA in the spironolactone group, possibly strengthened by use

Table 2 | Hemodynamic parameters

	Adrenalectomy			Spironolactone			Between-group differences ^a
	Before	After	P	Before	After	P	P
Office SBP (mm Hg)	167 ± 18	136 ± 12	<0.001	165 ± 21	151 ± 22	n.s.	<0.05
Office DBP	96 ± 9	80 ± 7	0.001	91 ± 13	88 ± 8	n.s.	<0.05
Central SBP	154 ± 18	123 ± 13	<0.001	151 ± 21	140 ± 20	n.s.	<0.05
Central DBP	97 ± 9	81 ± 7	0.001	92 ± 13	89 ± 8	n.s.	<0.05
Mean 24-h SBP	150 ± 18	126 ± 17	<0.01	155 ± 16	139 ± 18	n.s.	n.s.
Mean 24-h DBP	93 ± 11	80 ± 10	<0.01	94 ± 12	88 ± 8	n.s.	n.s.
Heart rate (beats/min)	72 ± 15	68 ± 13	n.s.	70 ± 10	68 ± 8	n.s.	n.s.

Values are mean ± s.d.

Central BP, values calculated by Sphygmocor using transfer function; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

^aBetween-groups comparison of differences in values before-after treatment.

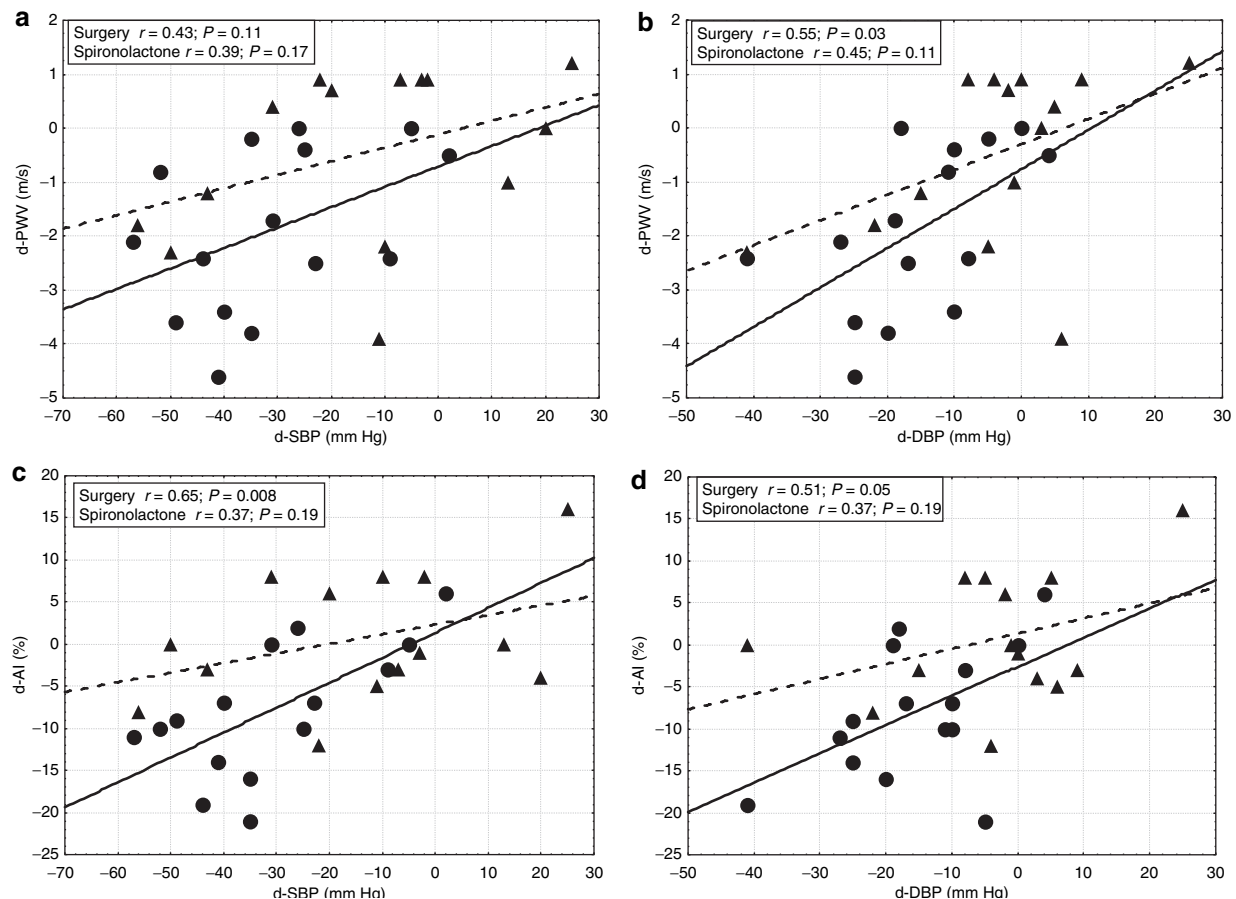


Figure 2 | Scatterplots of change in (a, b) PWV and (c, d) AI vs. change in (a, c) SBP and (b, d) DBP categorized according to treatment group. Linear regression lines are shown. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PWV, pulse wave velocity; AI, augmentation index; d-, difference before/after the treatment; circles and continuous line, surgical treatment; triangles and broken line, spironolactone.

of thiazide diuretics, may also have led to the “superimposition” of secondary on top of PA. Consequently, nongenomic pathways of aldosterone action, which cannot be prevented by spironolactone, could be activated and influence arterial stiffening.^{30,31} For example, a direct vasoconstrictive effect on the resistant arteries was documented in healthy volunteers by forearm blood flow measurement during aldosterone infusion.³² Furthermore, the increase of aldosterone induced by spironolactone can trigger a vicious circle where the amount of spironolactone prescribed could be insufficient to block the mineralocorticoid receptor sufficiently from attack by high plasma aldosterone levels.

Another contributing factor may be a possible delayed effect of spironolactone treatment on the improvement in arterial stiffness indices. Significant decreases of left ventricular wall thickness and mass were observed in patients treated with surgical excision of an aldosterone-producing tumor after 1 year of follow-up, but not in those undertaking medical therapy.⁶ In a recent study, the effects of adrenalectomy on the thickness of the left ventricular wall were already discernible after 1 year following surgery in the same way as decreased arterial stiffness in our study, whereas the spironolactone group revealed significant improvement later (6 years after

the start of treatment), partially independent of BP changes.³³ Therefore, it might be suggested that 1-year lasting treatment with spironolactone may not have a significant effect on arterial stiffness, whereas prolonged follow-up would lead to significant results. Because data on BP control during the first year of spironolactone treatment were lacking in the study quoted,³³ one could speculate about a relatively delayed onset of spironolactone action, which might lead to inadequate control of hypertension during the first 1–2 months of treatment. The dose of spironolactone used (50–300 mg, on average 121 mg daily) was significantly higher than in our study, and would be intolerable for most of our patients due to the frequent side effects (see above).

The lack of correlation between the decrease in aldosterone and the increase in PRA after surgery and arterial stiffness indices in our study is similar to the findings of another study, which reported the absence of a direct correlation between vascular stiffness and plasma aldosterone.³⁴ Two explanations can be proposed. First, hormone levels assessed during investigation (drugs washout period) may not correspond to the chronic impact of hyperaldosteronism before the diagnosis of PA. Second, plasma aldosterone levels may not reflect the local production of aldosterone in the vascular wall. This hypothesis

is supported by the finding of a 17-fold higher concentration of aldosterone in cardiac tissue compared with plasma.³⁵

Among baseline parameters, only age and fasting glucose were identified (and included) as relevant confounders of PWV in multivariate analysis. Patients in the spironolactone-treated group were also somewhat (but not significantly) older than patients treated surgically. Nevertheless, even after taking into account these confounding factors, the superiority of the surgical treatment over spironolactone in improving arterial stiffness was still evident.

In our study, we did not detect any between group differences in family history of hypertension, which may be helpful in predicting the outcome of surgery.³⁶

No significant differences were found between both groups relative to the duration of hypertension, which may be a predictive factor in outcome of adrenalectomy.³⁶ We can only speculate that longer lasting hypertension in the spironolactone-treated group may affect arterial stiffness, causing more profound vascular changes.

Limitations of the study: When selecting patients with PA, the aldosterone-to-renin ratio limit of 40 (ng/dl)/(ng/ml/h) used in our study (similar to that used in the PAPY study)² for the screening could cause us to overlook some aldosterone-producing adenomas. The saline suppression test as a confirmation test is only moderately accurate for detecting PA and false-positive and false-negative results are to be expected.³⁷ We may also have misdiagnosed some aldosterone-producing adenomas as idiopathic aldosteronism because of the strict AVS criteria for identifying aldosterone-producing adenomas. We could not perform AVS on patients who refused this invasive method and we did not use AVS in all cases as mentioned in detail above. All these limitations had, by our opinion, only a partial impact on our study, because the aim was not to assess the discrimination value of different diagnostic tests. On the contrary, we have investigated the possible difference/similarity in the effect of definite removal of the source of aldosterone excess (adrenalectomy for unilateral aldosterone-producing adenoma with normalization of aldosterone and PRA) as against simply blocking aldosterone receptors by spironolactone in the conservatively treated group concerning arterial stiffness. Our data may thus support surgical treatment over medical treatment based on arterial stiffness improvement.

A relatively low dose of spironolactone, the unavailability of eplerenone (which has not been approved for treatment of hypertension in our country) and a smaller sample of subjects studied are other possible limitations of our study. One may speculate that the present trend toward lowering BP in the spironolactone group would become significant in a larger group of patients.

The main finding of our study is that surgical treatment of PA leads to a significant decrease of BP and arterial wall stiffness, whereas the conservative treatment with spironolactone was inferior to adrenalectomy in decreasing BP and arterial wall stiffness. To minimize the high cardiovascular risk of these patients, surgical treatment should be the preferred mode of treatment in all patients with unilateral forms of PA.

Acknowledgment: We thank Jana Dvořáková for laboratory assistance. This study was supported by grant no. NR 8155-5 from the Ministry of Health of the Czech Republic and Grants from the Ministry of Education, Youth and Sports MSM 0021620817 and MSM 0021620807.

Disclosure: The authors declared no conflict of interest.

1. Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J Hypertens* 2001; 19:363–366.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293–2300.
3. Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17:349–352.
4. Milliez P, Giered X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1243–1248.
5. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168:80–85.
6. Rossi GP, Sacchetti A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27:1039–1045.
7. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F. PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48:232–238.
8. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Widimský J Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1451–1457. Erratum in: *J Hypertens* 2007; 25:1749.
9. Zelinka T, Strauch B, Pecan L, Widimský J Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens*. 2004; 18:107–111.
10. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:235–241.
11. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46:1227–1235.
12. Benetos A, Lacolley P, Safar ME. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1152–1156.
13. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt treated rats—effects of eplerenone. *Circulation* 2002; 106:2848–2853.
14. Nehme J, Mercier N, Labat C, Benetos A, Safar ME, Delcayre C, Lacolley P. Differences between cardiac and arterial fibrosis and stiffness in aldosterone-salt rats: effect of eplerenone. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7:31–39.
15. Joffe HV, Adler GK. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev* 2005; 10:31–37.
16. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:50–55.
17. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, Boari GE, Zani F, Miclini M, Tiberio GA, Giulini SM, Rosei CA, Bianchi R, Rosei EA. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2638–2642.
18. Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19:909–914.
19. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F. PAPY Study Investigators. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 2007; 25:1433–1442.
20. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006; 24:737–745.
21. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary

- aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045–1050.
22. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang X-J. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:507–522.
 23. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932–937.
 24. Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999; 13:625–629.
 25. Filipovsky J, Svobodova V, Pecan L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 2000; 18:1033–1040.
 26. Avolio AP, Deng Fq, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71:202–210.
 27. Safar ME, Rourke MF. Arterial stiffness in hypertension. In Birkenhager WH, Reid JL (eds). *Handbook of Hypertension*, Vol 23. Elsevier: Amsterdam, 2006, 568–570.
 28. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60:820–825.
 29. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraudo G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1366–1371.
 30. Christ M, Douwes K, Eisen C, Bechtner G, Theisen K, Wehling M. Rapid effects of aldosterone on sodium transport in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995; 25:117–123.
 31. Alzamora R, Marusic ET, Gonzalez M, Michea L. Nongenomic effect of aldosterone on Na⁺/K⁺-adenosine triphosphatase in arterial vessels. *Endocrinology* 2003; 144:1266–1272.
 32. Romagnì P, Rossi F, Guerrini L, Quirini C, Santemma V. Aldosterone induces contraction of the resistance arteries in man. *Atherosclerosis* 2003; 166:345–349.
 33. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Naldini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50:911–918.
 34. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, Cohn JN. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19:1371–1376.
 35. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Moll Cell Cardiol* 2000; 32:865–879.
 36. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51:1366–1371.
 37. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F. Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2007; 50:424–431.

6.4 Faktory ovlivňující tuhost cévní stěny u feochromocytomu a efekt adrenalektomie

Cíl práce: Cílem práce bylo posoudit vliv dlouhodobé nadprodukce katecholaminů u pacientů s feochromocytomem na vlastnosti velkých tepen a zhodnotit efekt operační léčby.

Metodika: Bylo vyšetřeno 45 pacientů s feochromocytomem a 45 zdravých kontrol aplanačním tonometrem přístroje Sphygmocor (AtCor Medical). Byla stanovena karotido-femorální rychlost šíření pulzní vlny a centrální augmentační index, u pacientů s feochromocytomem před a po operační léčbě.

Výsledky: Obě skupiny byly srovnatelné pohlavím, věkem, BMI a lipidovým profilem. Skupiny se dle očekávání odlišovaly v hladině glykémie nalačno ($P < 0,001$) a všech modalitách krevního tlaku. U feochromocytomu byla proti kontrole signifikantně vyšší rychlost šíření pulzní vlny ($7,2 \pm 1,4$ vs. $5,8 \pm 0,5$ m/s; $P < 0,001$). Rozdíl mezi skupinami zůstal signifikantní i po adjustaci na věk, srdeční frekvenci, hladinu glykémie nalačno a na všechny parametry brachiálního ($P < 0,001$) a 24hodinového krevního tlaku ($P < 0,01$). Rozdíly v augmentačním indexu nebyly mezi jednotlivými skupinami statisticky významné (19 ± 14 vs. 16 ± 13 %; $P > 0,05$). Věk ($P < 0,001$), střední krevní tlak ($P = 0,002$), vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP) ($P = 0,007$) a 24hodinový močový noradrenalin ($P = 0,007$) po multivariační regresní analýze nezávisle korelovaly s rychlostí šíření pulzní vlny. 27 pacientů bylo navíc vyšetřeno 1 rok po adrenalektomii. Úspěšné odstranění tumoru vedlo k signifikantnímu poklesu rychlosti šíření pulzní vlny ($7,0 \pm 1,2$ vs. $6,0 \pm 1,1$ m/s; $P < 0,001$).

Závěr: Výsledky naší práce ukazují, že pacienti s feochromocytomem mají zvýšenou rychlost šíření pulzní vlny, která se po operaci snižuje. Věk, střední krevní tlak, hs-CRP a hladiny noradrenalinu jsou nezávislými prediktory rychlosti šíření pulzní vlny a můžou přispět k vyššímu kardiovaskulárnímu riziku u pacientů s feochromocytomem.

Článek byl publikován v Hypertension Research. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

ORIGINAL ARTICLE

Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy

Ondřej Petrák¹, Branislav Štrauch¹, Tomáš Zelinka¹, Jan Rosa¹, Robert Holaj¹, Alice Vránková¹, Mojmír Kasalický², Jan Kvasnička³, Karel Pacák⁴ and Jiří Widimský Jr¹

The aim of the study was to evaluate arterial stiffness and its modulating factors measured by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and central augmentation index (AI) in patients with pheochromocytoma (PHEO) before and after surgery. Forty-five patients with PHEO and 45 healthy controls were investigated using an applanation tonometer (SphygmoCor, AtCor Medical). The gender, age, BMI and lipid profiles were comparable among both groups. The main difference in basic characteristic was as expected for fasting plasma glucose ($P < 0.001$) and all blood pressure modalities. PWV in PHEO was significantly higher than in controls (7.2 ± 1.4 vs. 5.8 ± 0.5 ms⁻¹; $P < 0.001$). Between-group difference in PWV remained significant even after the adjustment for age, heart rate, fasting plasma glucose and each of brachial ($P < 0.001$) and 24 h blood pressure parameters ($P < 0.01$). The difference in AI between groups did not reach the statistical significance (19 ± 14 vs. $16 \pm 13\%$; NS). In multiple regression analysis, age ($P < 0.001$), mean blood pressure ($P = 0.002$), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) ($P = 0.007$) and 24 h urine norepinephrine ($P = 0.007$) were independently associated with PWV in PHEO. In addition, 27 patients with PHEO were studied 1 year after tumor removal. Successful tumor removal led to a significant decrease in PWV (7.0 ± 1.2 vs. 6.0 ± 1.1 ms⁻¹; $P < 0.001$). In conclusion, patients with PHEO have an increase in PWV, which is reversed by the successful tumor removal. Age, mean blood pressure, hs-CRP and norepinephrine levels are independent predictors of PWV.

Hypertension Research advance online publication, 26 February 2010; doi:10.1038/hr.2010.12

Keywords: arterial stiffness; catecholamines; pheochromocytoma; pulse wave velocity

INTRODUCTION

Accumulating evidence suggests that catecholamines can influence vascular smooth muscle cell growth and remodeling of vascular structure, independently of hemodynamics.^{1–3} The accelerated deposition of extracellular matrix proteins within the blood vessel wall contributes to a progressive loss of vascular compliance, abnormalities of pulse wave morphology, augmentation of pulse pressure and increased cardiovascular stress, culminating in premature cardiovascular morbidity and mortality.^{4–7}

Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is an index of arterial stiffness and has been shown to be an independent predictor of cardiovascular mortality in hypertensive patients^{5,6,8,9} and a marker of cardiovascular risk in the general population.^{7,10,11} Arterial stiffness has not only been affected mainly by age and blood pressure,¹² but also by diabetes mellitus,¹³ chronic renal failure¹⁴ and chronic subclinical inflammation.¹⁵

Only few data are available in human beings about the effect of chronic catecholamine overproduction on the vasculature. Pheochromocytoma (PHEO)/paraganglioma are catecholamine producing

tumors arising either from adrenal medulla or sympathetic nervous system-associated chromaffin cells. Catecholamines produced by the tumor are responsible for the large variety of symptoms and signs because of their effect on hemodynamics and metabolism.^{16–18} Earlier study performed on s.c. small resistance arteries in normotensive patients and subjects with essential hypertension and PHEO showed that a pronounced activation of adrenergic system is not associated with s.c. vascular smooth muscle cell hypertrophy or hyperplasia.¹ Furthermore, last studies found a strong carotid vascular remodeling in PHEO^{19,20} and the reduction in carotid IMT and wall fibrosis after surgery in these patients.²¹ This effect is probably directly exerted independently of the hemodynamic discharge not only on vascular wall, but also on other districts, that is cardiac tissue.²²

Our study was aimed at evaluating the effect of PHEO on central arterial (aortic) stiffness measured by PWV and augmentation index (AI) in patients with PHEO/paraganglioma before and after tumor removal. We also focused our study to investigate factors influencing stiffness of large arteries, such as glucose levels, blood pressure variability and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with PHEO.

¹3rd Department of Medicine, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague 2, Czech Republic; ²Department of Surgery, Central Military Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague 2, Czech Republic; ³Central Hematology Laboratory, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague 2, Czech Republic and ⁴Reproductive Biology and Medicine Branch, NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
Correspondence: Dr O Petrák, 3rd Department of Medicine, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, U nemocnice 1, Prague 2, 128 08, Czech Republic.
E-mail: Ondrej.Petrak@vfhn.cz

Received 21 September 2009; revised 7 January 2010; accepted 12 January 2010

METHODS

Subjects

Study was designed as prospective and the patients were enrolled consecutively. We have studied 45 patients with PHEO (22 males) in the period from October 2003 to May 2009. The diagnosis of PHEO was based on elevated 24-h urine catecholamines/equally elevated norepinephrine and epinephrine ($n=18$), predominantly elevated norepinephrine ($n=19$) and predominantly elevated epinephrine ($n=8$) and the demonstration of tumor by CT or MRI. All patients underwent surgical removal of the tumor and the diagnosis was confirmed histopathologically. Seventeen patients had diabetes mellitus, which was defined by either the medication with insulin/oral antidiabetic drugs or by repeated fasting plasma glucose >7.1 mmol L⁻¹.²³

Patients discontinued antihypertensive medication (except non-dihydropyridine calcium channel blockers and α_1 -adrenoceptor blockers) at least 2 weeks before the examination. In fact, 38 patients were treated (31 by Doxazosin, 5 by Verapamil and 2 by combination of Doxazosin and Verapamil) for 2 weeks before the investigation.

All patients were reexamined at least 1 year after the tumor removal and 16 subjects with persistent/essential/hypertension and two subjects with malignant form were excluded from our study. Only 27 patients (11 with equally elevated epinephrine and norepinephrine, 6 with predominantly elevated epinephrine, and 10 with predominantly elevated norepinephrine) were found free of disease recurrence including persistent arterial hypertension and were without concomitant antihypertensive medication.

Control group included 45 normotensive healthy volunteers (C) (25 males).

Informed consent was obtained from all subjects and the study was prepared in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the local Ethics Committee.

Pulse wave analysis

All subjects were studied after an overnight fasting in a quiet room. Subjects were always reexamined by the same investigator. After 15 min of rest in the supine position, the PWV and AI were measured using the applanation tonometer SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, Australia). The pulse wave was acquired at the radial artery. Aortic pulse wave was derived by means of generalized transfer function and calibrated using a single simultaneous measurement of brachial artery blood pressure using an oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Tampa, FL, USA). The aortic (or central) AI was calculated as the ratio of the pressure difference (ΔP) between the shoulder of the wave and the peak systolic pressure according to the formula of $AI = \Delta P / (\text{systolic BP} - \text{diastolic BP})$.²⁴ The AI values were corrected for differences in heart rate from 75 beats per min using a SphygmoCor built-in algorithm.²⁴ A high level of repeatability and reproducibility of SphygmoCor pulse wave measurements has been established for various patient groups.²⁵

Aortic PWV was assessed by the time difference between pulse wave upstrokes, which were consecutively recorded at the right carotid artery and right femoral artery and aligned by ECG-based trigger. The 'percentage pulse height algorithm' was used to locate the 'foot' of the pulse waves.

Biochemistry and catecholamine analysis

Blood samples for routine biochemical screening by an automatic analyzer (Modular, Roche Diagnostic, Basel, Switzerland) were taken in the morning after overnight fasting.

Urine catecholamines were analyzed by high performance liquid chromatography with fluorometric detector (HPLC/FLD 1100S, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). The system was calibrated with a catecholamine standard using the ClinRep test kit (Recipe Chemicals and Instruments GmbH, Munich, Germany).

The hs-CRP was measured only in patients with PHEO and was analyzed by means of an automatic nephelometer BN II (Dade Behring, Leiderbach, Germany): normal values, 0.0–2.9 mg L⁻¹; low detection limit, 0.175 mg L⁻¹; intraassay coefficient of variation, 2.3–4.4% and interassay coefficient of variation, 2.5–5.7%.

Blood pressure measurement

Office artery blood pressure was measured according to ESH Guidelines by oscillometric sphygmomanometer (Dinamap); 24-h ambulatory blood pressure monitoring was performed using an oscillometric device Spacelabs 90207 (SpaceLabs Medical, Richmond, WA, USA), which was set to measure blood pressure every 20 min during the day (from 600 to 2200 hours) and every 30 min during the night (from 2200 to 600 hours). Daytime BP variability was assessed using the s.d. during the daytime period of BP in PHEO.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by Statistica for Windows ver.8.0 statistical software (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Data were described as means \pm s.d. or medians (interquartile range) for non-normally distributed variables (Shapiro–Wilks W test). Comparison between the groups was made using Student's t -test or the Mann–Whitney test (for data with non-normal distribution). Analysis of paired values (data before and after operation) was performed by means of paired t -test or the Wilcoxon rank-sum test (for data with non-normal distribution). Pearson's correlation analysis was performed to characterize the relationship between individual variables. Non-normally distributed variables (fasting plasma glucose, catecholamine levels, hs-CRP) were log-transformed (\log_{10}) before this analysis. Analysis of covariance was used to adjust for the differences in clinical and biochemical characteristics. The multivariate stepwise regression model was used to identify independent determinants of PWV. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Baseline subject characteristics are summarized in Table 1. Gender ratio, body mass index, age, lipid profile and renal function did not differ significantly between the groups. Patients with PHEO had significantly higher urine catecholamines in comparison with C (epinephrine and norepinephrine: $P < 0.001$), and as expected, significantly higher fasting plasma glucose ($P < 0.001$).

The differences in hemodynamic parameters and pulse wave indices are summarized in Table 2. Patients with PHEO had significantly

Table 1 Baseline characteristics of patients with pheochromocytoma and healthy controls

	PHEO	C	P
Sex (female/male)	45 (23/22)	45 (20/25)	NS
Age (years)	47 \pm 12	44 \pm 10	0.167
BMI (kg m ⁻²)	25 \pm 5	25 \pm 4	0.929
Hypertension (n)	31 (69%)	—	—
Duration of hypertension (years)	4 \pm 6	—	—
Paroxysmal symptoms (n)	18 (40%)	—	—
Asymptomatic subjects (n)	3 (7%)	—	—
Treated (n)	38 (84%)	—	—
Smoking status (n)	15 (33%)	11 (24%)	0.393
Diabetes mellitus (n)	17 (38%)	—	—
Duration of diabetes (years)	1 \pm 2	—	—
Serum creatinine (μ mol L ⁻¹)	74 \pm 16	77 \pm 14	0.393
Fasting plasma glucose (mmol L ⁻¹)	6.1 \pm 1.6	4.8 \pm 0.5	<0.001
Total cholesterol (mmol L ⁻¹)	5.3 \pm 1.4	5.2 \pm 1.0	0.682
HDL cholesterol (mmol L ⁻¹)	1.5 \pm 0.4	1.5 \pm 0.4	0.903
LDL cholesterol (mmol L ⁻¹)	3.2 \pm 1.1	3.2 \pm 0.8	0.902
Triglycerides (mmol L ⁻¹)	1.5 \pm 1.1	1.4 \pm 0.9	0.487
hs-CRP (mg L ⁻¹)	0.89 (0.32;1.4)	NA	—
24 h urine epinephrine ^a	143 (28;1374)	25 (13;35)	<0.001
24 h urine norepinephrine ^a	1284 (493;3724)	120 (94;162)	<0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; LDL, low-density lipoprotein.

Values are shown as means \pm s.d. (normal distribution) or medians (interquartile range).

^anmol g⁻¹ of creatinine.

Table 2 Central and peripheral hemodynamic parameters in pheochromocytoma and healthy controls

	PHEO	C	P
Heart rate (b.p.m.)	71 ± 14	66 ± 10	0.037
Brachial BP (mm Hg)	132 ± 22/76 ± 12	117 ± 11/70 ± 8	<0.001/0.016
Mean BP (mm Hg)	95 ± 15	86 ± 8	<0.001
Central BP (mm Hg)	117 ± 18/77 ± 13	104 ± 10/71 ± 8	<0.001/0.013
Mean 24 h BP (mm Hg)	127 ± 17/77 ± 11	116 ± 9/73 ± 7	0.005/0.07
Day 24 h BP (mm Hg)	129 ± 16/80 ± 11	120 ± 9/77 ± 7	0.009/0.16
Night 24 h BP (mm Hg)	122 ± 21/72 ± 13	106 ± 11/66 ± 7	<0.001/0.02
Mean 24 h HR (b.p.m.)	75 ± 12	70 ± 8	0.025
Daytime BP variability (mm Hg)	12 ± 5/9 ± 3	10 ± 3/9 ± 2	0.022/0.694
Augmentation index 75 ^a	19 ± 14	16 ± 13	0.316
PWV (ms ⁻¹)	7.2 ± 1.4	5.8 ± 0.5	<0.001
PWVadj (ms ⁻¹) ^b	6.9 ± 0.1	6.1 ± 0.1	<0.001

Abbreviations: BP, blood pressure; PWV, pulse wave velocity. Values are shown as means ± s.d.

^aAugmentation index for heart rate 75 beats per min.

^bAdjusted for age, heart rate, brachial mean blood pressure and fasting plasma glucose.

higher all BP modalities except the mean 24 h and day diastolic BP. Systolic daytime blood pressure variability was significantly higher in comparison with C ($P < 0.05$). Significant difference between both groups was also in office and 24 h heart rate ($P < 0.05$).

The PWV in patients with PHEO was significantly higher than in C ($P < 0.001$). The differences in PWV remained significant even after the adjustment for age, heart rate, mean BP and fasting plasma glucose (Table 2). The same model was used for each of the other brachial and 24 h blood pressure parameters and the differences in PWV still remained significant ($P < 0.001$ for brachial SBP, DBP, PP; $P = 0.002$ for 24 h SBP and 24 h DBP). Between-group difference in AI did not reach the statistical significance ($P = 0.32$) (Table 2).

In the PHEO group, PWV values were positively related to age, BMI, all blood pressure modalities, AI, heart rate, fasting plasma glucose, hs-CRP, daytime systolic BP variability and urine norepinephrine levels (Table 3 and Figure 1). Stepwise multiple regression analysis showed that age ($\beta = 0.428$; $P < 0.001$), mean blood pressure ($\beta = 0.426$; $P = 0.002$), hs-CRP ($\beta = 0.326$; $P = 0.007$) and urine norepinephrine ($\beta = 0.443$; $P = 0.007$) were the only variables independently associated with PWV ($R^2 = 0.63$; $P < 0.0001$) in patients with PHEO.

Urine norepinephrine was also positively associated with brachial and central BP, mean 24 h BP, daytime systolic BP variability and PWV (Table 3; Figure 1). No similar correlation between urine catecholamine levels and PWV were found in the control group (\log_{10} epinephrine $R = -0.07$, $P = 0.75$; \log_{10} norepinephrine $R = 0.20$, $P = 0.37$).

As indicated in Table 4 surgical treatment in patients with PHEO led to normalization of catecholamine levels, blood pressure parameters, hs-CRP and plasma glucose. Change in PWV (mean difference 1.1 ± 0.9 ms⁻¹; $P < 0.001$) after tumor removal is illustrated in Figure 2.

DISCUSSION

This study showed that patients with PHEO have increased aortic stiffness as evidenced by an increased PWV in comparison with healthy controls. Age, mean blood pressure, hs-CRP and urine norepinephrine were independent predictors of PWV in patients with PHEO. The study also showed that all abnormalities, including aortic stiffness, are entirely reversed after successful tumor removal.

Blood pressure and age are main determinants of arterial stiffness.¹² PHEO group presented with significantly higher blood pressure in

Table 3 Univariate correlation analysis between PWV, \log_{10} 24 h urine norepinephrine and clinical/biochemical variables in subjects with pheochromocytoma

	PWV		\log_{10} norepinephrine	
	R	P	R	P
Age	0.30	0.048	-0.21	0.177
BMI	0.33	0.028	-0.12	0.427
Heart rate	0.48	<0.001	0.23	0.127
Brachial SBP	0.60	<0.001	0.46	0.002
Brachial DBP	0.52	<0.001	0.40	0.006
Mean BP	0.59	<0.001	0.47	0.001
Central SBP	0.57	<0.001	0.44	0.003
Central DBP	0.53	<0.001	0.41	0.005
AI 75	0.29	0.059	0.06	0.698
Mean 24 h SBP	0.43	0.003	0.51	<0.001
Mean 24 h DBP	0.32	0.030	0.41	0.005
Daytime SBP variability	0.31	0.040	0.55	<0.001
Daytime DBP variability	0.10	0.528	0.41	0.006
\log_{10} fasting plasma glucose	0.32	0.031	0.29	0.050
\log_{10} hs-CRP	0.38	0.017	-0.06	0.712
Total cholesterol	0.11	0.469	0.25	0.096
Triglycerides	0.07	0.669	0.09	0.522
\log_{10} 24 h urine Epinephrine	-0.22	0.167	-0.19	0.140
\log_{10} 24 h urine Norepinephrine	0.42	0.004	—	—

Abbreviations: AI, augmentation index; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; MBP, mean blood pressure; P, level of significance; PWV, pulse wave velocity; R, the Pearson's correlation coefficient; SBP, systolic blood pressure.

comparison with control group, which might be an explanation for higher PWV in PHEO patients. The difference in PWV, however, remained significant even after the adjustment for blood pressure data.

There are other multiple direct and indirect mechanisms that may explain the increase of aortic stiffness in patients with PHEO.

Earlier *in vitro* studies have found that norepinephrine leads to hypertrophy and proliferation of cultured smooth muscle cells³ and also induces proliferation of adventitial fibroblasts.²⁶ Norepinephrine-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells is mediated by α -adrenoceptors.²⁶ α_1 -adrenoceptors of the smooth muscle cells stimulate production of collagen and fibronectin expression.³ *In vivo* studies using surgical or sympathetic denervation,²⁷ systemic infusion of catecholamines²⁸ or α -adrenoceptor antagonists²⁹ suggested that norepinephrine may have a direct trophic effect on the normal and injured vascular wall.³⁰ Furthermore, positive correlation of plasma catecholamines with wall hypertrophy³¹ and the severity of atherosclerosis³² were found in human beings.

We found that urine norepinephrine (but not epinephrine) excretion was positively related to PWV and BP levels. This suggests that norepinephrine may be an important determinant contributing to increased arterial stiffness in patients with PHEO. Central sympathetic outflow probably does not contribute to the alteration of arterial stiffness in PHEO, as in an earlier study surgical removal of the tumor resulted in an increase of central sympathetic drive.³³

Other mechanism, which may also have a function in elevation of arterial stiffness, is higher fasting plasma glucose in patients with PHEO.³⁴ Indeed, we observed positive correlation between PWV and fasting plasma glucose in our study. There is evidence that hyperglycemia in patients with diabetes mellitus may contribute to the proliferation of arterial smooth muscle cells and arterial stiffness,^{13,35} in particular by the accumulation of advanced glycation end products

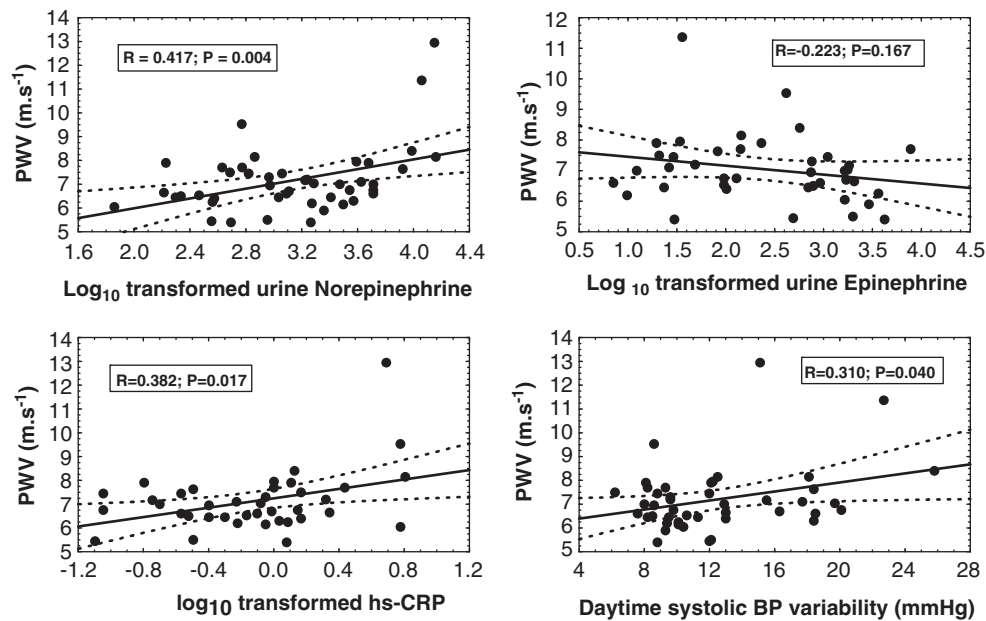


Figure 1 Univariate correlation analysis between PWV and urine norepinephrine (upper left), urine epinephrine (upper right), hs-CRP (lower left) and daytime BP variability (lower right).

Table 4 The effect of tumor removal in the subset of patients with pheochromocytoma compared with control subjects

	Pheochromocytoma			Controls
	Before surgery	After surgery	P (paired data)	
Sex (female/male)	27 (13/14)	27 (13/14)	—	45 (20/25)
Age (years)	45 ± 12	46 ± 12	<0.001	44 ± 10
Body mass index (kg m ⁻²)	25 ± 4	26 ± 4	<0.001	25 ± 4
Total cholesterol (mmol l ⁻¹)	5.4 ± 0.9	4.7 ± 1.1	0.003	5.2 ± 1.0
Triglycerides (mmol l ⁻¹)	1.6 ± 1.2	1.3 ± 0.4	0.117	1.4 ± 0.9
Fast.plasma glucose (mmol l ⁻¹)	6.0 ± 1.7 ^{aaa}	4.7 ± 0.6	<0.001	4.8 ± 0.5
hs-CRP (mg l ⁻¹)	0.50 (0.27;1.00)	0.19 (0.12;0.57)	0.040	NA
24 h urine epinephrine ^b	593 (34;1766) ^{aaa}	14 (9;21)	<0.001	25 (13;35)
24 h urine norepinephrine ^b	1426 (588;3501) ^{aaa}	139 (113;199)	<0.001	118 (94;162)
Heart rate (b.p.m.)	71 ± 15 ^a	65 ± 9	0.017	66 ± 10
Brachial BP (mm Hg)	134 ± 18/77 ± 11 ^{aaa/aa}	117 ± 13/71 ± 8	<0.001/ 0.003	117 ± 11/70 ± 8
Central BP (mm Hg)	119 ± 17/78 ± 12 ^{aaa/aa}	106 ± 12/72 ± 9	<0.001/ 0.003	104 ± 10/71 ± 8
Mean 24 h BP (mm Hg)	127 ± 16/78 ± 12 ^{a/-}	115 ± 7/73 ± 6	<0.001/0.04	116 ± 9/73 ± 7
Daytime BP variation (mm Hg)	12 ± 4/10 ± 2 ^{a/-}	10 ± 3/9 ± 2	0.036/0.07	10 ± 3/9 ± 2
AI 75 (%) ^c	19 ± 13	18 ± 13	0.560	14 ± 13
Pulse wave velocity (ms ⁻¹)	7.0 ± 1.2 ^{aaa}	6.0 ± 1.1	< 0.001	5.8 ± 0.5
PWVadj (ms ⁻¹) ^d	6.7 ± 0.2 ^{aa}	6.0 ± 0.1	<0.01	6.0 ± 0.1

Abbreviations: AI, augmentation index; BP, blood pressure; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein.

Values are means ± s.d. or medians (interquartile range).

^aP<0.05, ^{aa}P<0.01, ^{aaa}P<0.001 baseline PHEO vs. C.

^bnmol g⁻¹ creatinine.

^cAugmentation index for heart rate 75 beats per min.

^dAdjusted for age, heart rate, brachial mean blood pressure and fasting plasma glucose.

and protein cross-links in the arterial wall.³⁶ Nevertheless, PWV in PHEO remained higher compared with C even after the adjustment for glucose level.

Higher BP variability may also be involved in the observed increase in arterial stiffness in patients with PHEO. In our earlier study, we found that excess of catecholamines in patients with PHEO is associated with higher daytime BP variability when compared with essential hypertensives, regardless of antihypertensive therapy.³⁷ The

relationship between 24 h systolic BP variability and PWV was found in hypertensive patients.³⁸ We have observed mild significant relationship between PWV and daytime systolic BP variability. Thus, daytime BP variability may be also involved in arterial stiffening in PHEO.

Finally, chronic inflammatory process may also contribute to arterial stiffness.¹⁵ Elevated markers of inflammation have been shown to correlate positively with arterial stiffness in essential hypertension and chronic inflammatory diseases.^{39,40} In our recent study,

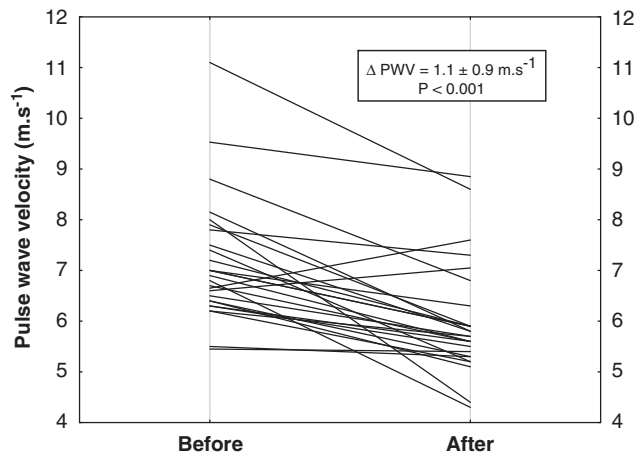


Figure 2 The change in PWV after tumor removal in patients with pheochromocytoma.

we have shown that chronic catecholamine excess in patients with PHEO is accompanied by an increase in inflammatory markers, which was reversed by the tumor removal.⁴¹ In this study, we have found significant association between hs-CRP and PWV.

Our study is limited by relatively small sample size of patients because of rare occurrence of PHEO. To clarify the differences between patients with predominantly norepinephrine- and epinephrine-secreting PHEO, larger studies are needed. Another confounding factor could be the treatment with α 1-adrenoceptor blockers and/or verapamil in some patients because of high suspicion to PHEO based on earlier results in these patients. This short-term pretreatment with α 1-adrenoceptor blockers and/or verapamil was initiated to decrease the risk of potential cardiovascular complications. On the other hand, catecholamines, as well as other hormonal levels, are minimally affected by this therapy.⁴² Vasodilator effect of these drugs may explain why no significant between-group differences in the AI were found. The AI is a composite measure that depends on PWV, the site of reflection and the amplitude of reflected wave. The normal AI in the setting of elevated PWV may, therefore, indicate reduced wave reflection, possibly because of reduced impedance mismatch at the reflection site because of peripheral vasodilatation. Vasoactive drugs have direct and more impact on AI than on PWV, as the aorta contains much less smooth muscle cells. Therefore, vasoactive drugs may change the AI independently from PWV.⁴³ Furthermore, AI assessment is more operator dependent and less robust than PWV measurement. Although linear relationship between PWV and AI was repeatedly found,⁴⁴ some investigators reported a weaker correlation and considered PWV to be a more precise marker of central vessels stiffness.⁴⁵ Nevertheless, the tendency to higher AI levels in PHEO patients compared with controls was evident.

In conclusion, our study shows that patients with PHEO have higher carotid-femoral PWV as index of aortic stiffness, which is completely reversed by the successful tumor removal; not only age, mean blood pressure, but also hs-CRP and norepinephrine levels are independent predictors of PWV in patients with PHEO. Higher aortic stiffness may contribute to an increased cardiovascular risk in PHEO patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

We highly appreciate the statistical help of Dr D Wichterle and technical assistance of Mrs L Landová. This study was supported by the Research Projects MSM-0021620807, MSM-0021620817 and MSM-0021620808 of The Ministry

of Education, Czech Republic, Research Project MZOVFN2005 and IGA NT/11291-5 of the Ministry of Health, Czech Republic.

- Porteri E, Rizzoni D, Mulvany MJ, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GE, Castellano M, Muesan ML, Zani F, Rosei EA. Adrenergic mechanisms and remodeling of subcutaneous small resistance arteries in humans. *J Hypertens* 2003; **21**: 2345–2352.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; **34**(4 Part 2): 724–728.
- O'Callaghan CJ, Williams B. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by α - and β -adrenoceptor stimulation. *J Hypertens* 2002; **20**: 287–294.
- Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000; **102**: 1186–1191.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; **39**: 10–15.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; **33**: 1111–1117.
- Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001; **19**: 381–387.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; **37**: 1236–1241.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; **34**: 1203–1206.
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; **113**: 664–670.
- Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005; **69**: 259–264.
- O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; **26**: 2–9.
- Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004; **43**: 176–181.
- Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11**: 629–634.
- Virdis A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Taddei S, Salvetti A. C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? *Curr Pharm Des* 2007; **13**: 1693–1698.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; **366**: 665–675.
- Zelinka T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 2007; **10**: 195–203.
- Widimský Jr J. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res* 2006; **29**: 321–326.
- Bernini G, Franzoni F, Galetta F, Moretti A, Taurino C, Bardini M, Santoro G, Ghiadoni L, Bernini M, Salvetti A. Carotid vascular remodeling in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 1754–1760.
- Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Vrankova A, Majtan B, Spacil J, Malik J, Widimský Jr J. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *J Human Hypertens* 2009; **23**: 350–358.
- Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Moretti A, Bernini M, Berti P, Miccoli P, Salvetti A. Normalization of catecholamine production following resection of pheochromocytoma positively influences carotid vascular remodelling. *Eur J Endocrinol* 2008; **159**: 137–143.
- Galetta F, Bernini G, Franzoni F, Tocchini L, Taurino C, Bardini M, Rossi M, Salvetti A, Santoro G. Preclinical cardiac involvement in pheochromocytoma: a study with integrated backscatter. *Clin Endocrinol* 2008; **68**: 756–761.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006; **23**: 579–593.
- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; **51**: 507–522.
- Filipovský J, Svobodová V, Pecan L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 2000; **18**: 1033–1040.
- Faber JE, Yang N, Xin X. Expression of α -adrenoceptor subtypes by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in rat aorta and in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; **298**: 441–452.
- Head RJ. Hypertrophia and vascular smooth muscle hyperplastic change. *Blood Vessels* 1991; **28**: 173–178.

- 28 Johnson MD, Grignolo A, Kuhn CM, Schanberg SM. Hypertension and cardiovascular hypertrophy during chronic catecholamine infusion in rats. *Life Sci* 1983; **33**: 169–180.
- 29 Jonsson JR, Head RJ, Frewin DB. Effect of alpha 1-adrenoceptor blockade on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Eur J Pharmacol* 1992; **211**: 263–268.
- 30 Zhang H, Faber JE. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different alpha1-adrenoceptor subtypes. *Circ Res* 2001; **89**: 815–822.
- 31 Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; **278**: H1205–H1210.
- 32 Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**(12 Part 2): 1979–1987.
- 33 Grassi G, Seravalle G, Turri C, Mancia G. Sympathetic nerve traffic responses to surgical removal of pheochromocytoma. *Hypertension* 1999; **34**: 461–465.
- 34 Turnbull DM, Johnston DG, Alberti KG, Hall R. Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; **51**: 930–933.
- 35 Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Westerhof N, Bouter LM, Stehouwer CD. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; **107**: 2089–2095.
- 36 Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; **44**: 129–146.
- 37 Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Holaj R, Vrankova A, Weissnerova H, Pacak K, Widimsky Jr J. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens* 2005; **23**: 2033–2039.
- 38 Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2006; **20**: 529–536.
- 39 Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; **46**: 1118–1122.
- 40 Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, Crow MK, Sammaritano L, Levine DM, Shankar BA, Moeller E, Salmon JE. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005; **46**: 194–199.
- 41 Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Kvasnička J, Mazoch J, Pacák K, Widimský Jr J. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation* 2007; **14**: 57–64.
- 42 Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. *Pheochromocytoma: Diagnosis, Localization, and Treatment*. Blackwell: Oxford, 2007. vi, 172 pp.
- 43 Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; **37**: 1429–1433.
- 44 Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Qjm* 1999; **92**: 595–600.
- 45 Schiffrin EL. Vascular stiffening and arterial compliance. Implications for systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2004; **17**(12 Part 2): 39S–48S.

6.5 Prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních forem primárního hyperaldosteronismu

Cíl práce: Výskyt metabolického syndromu je u pacientů s hypertenzí častý. Primární hyperaldosteronismus patří mezi nejčastější formy sekundární hypertenze. Tato práce byla zaměřena na výzkum prevalence metabolického syndromu a jeho komponent u dvou hlavních forem primárního hyperaldosteronismu, unilaterálního aldosteron produkujícího adenomu (APA) a idiopatického hyperaldosteronismu s bilaterální nadprodukcí aldosteronu (IHA).

Metodika: Bylo vyšetřeno 100 pacientů s primárním hyperaldosteronismem (50 s IHA a 50 s APA) a 90 pacientů s esenciální hypertenzí (EH). Diagnóza konkrétní formy primárního hyperaldosteronismu byla stanovena na základě separovaných odběrů z nadledvinových žil a/nebo úspěšné operační léčby s histologickým vyšetřením.

Výsledky: Metabolický profil pacientů s bilaterální nadprodukcí aldosteronu byl podobný pacientům s esenciální hypertenzí, ale odlišný od pacientů s APA. Prevalence metabolického syndromu (62 % u IHA, 34 % u APA, 56 % u EH), BMI (30 ± 4 kg/m² u IHA, 27 ± 5 kg/m² u APA, 29 ± 5 kg/m² u EH) a hladiny triglyceridů ($1,9 \pm 0,9$ mmol/l u IHA, $1,4 \pm 0,8$ mmol/l u APA, $2,01 \pm 1,39$ mmol/l u EH) byly signifikantně vyšší u pacientů s IHA proti pacientům s APA.

Závěr: Metabolický profil pacientů s IHA byl, na rozdíl od pacientů s APA, bližší pacientům s esenciální hypertenzí.

Článek byl přijatý k publikaci v Journal of Human Hypertension. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

ORIGINAL ARTICLE

The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism

Z Šomlóová¹, J Widimský Jr¹, J Rosa¹, D Wichterle², B Štrauch¹, O Petrák¹, T Zelinka¹, J Vlková³, M Mašek³, J Dvořáková¹ and R Holaj¹

¹Third Department of Internal Medicine—Center for Hypertension, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; ²Department of Cardiology and Angiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic and ³Department of Radiodiagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Metabolic syndrome (MS) is frequent clinical condition in patients with hypertension. Primary aldosteronism (PA) is a common form of secondary hypertension. This study was aimed at investigating the prevalence of the MS and its components in the two major forms of PA, in unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) and bilateral aldosterone overproduction because of idiopathic hyperaldosteronism (IHA). The diagnosis of the particular form of PA was based on adrenal venous sampling and/or successful surgery confirmed by histopathological examination. We analyzed clinical and laboratory data from 100 patients with PA (50 patients with IHA and 50 patients with APA) and from 90 patients with essential hypertension (EH). Metabolic

profiles of patients with bilateral form of PA (because of IHA) were similar to EH, but differed from those in patients with unilateral form of PA (APA). The prevalence of the MS (62% in IHA, 34% in APA and 56% in EH), the body mass index value ($30 \pm 4 \text{ kg m}^{-2}$ in IHA, $27 \pm 5 \text{ kg m}^{-2}$ in APA and $29 \pm 5 \text{ kg m}^{-2}$ in EH) and triglycerides levels ($1.9 \pm 0.9 \text{ mmol l}^{-1}$ in IHA, $1.4 \pm 0.8 \text{ mmol l}^{-1}$ in APA and $2.01 \pm 1.39 \text{ mmol l}^{-1}$ in EH) were all significantly ($P < 0.05$) higher in IHA compared with APA patients. Metabolic profile of patients with bilateral form of PA (because of IHA) is similar to EH in contrast to unilateral form of PA (APA).

Journal of Human Hypertension (2010) **24**, 625–630; doi:10.1038/jhh.2010.65; published online 24 June 2010

Keywords: metabolic syndrome; primary aldosteronism; hyperlipidemia

Introduction

The metabolic syndrome (MS) is a common clinical condition that can be found in approximately one-third of patients with essential hypertension (EH). Concurrent metabolic abnormalities in MS include abdominal obesity, dyslipidemia, glucose intolerance and insulin resistance.¹ Although the definition of MS varies and divergent mechanisms might be responsible for MS,² there is evidence that the overall cardiovascular risk accompanying MS may be greater than the sum of its identifiable components.³

Primary aldosteronism (PA) caused by an autonomous aldosterone overproduction is one of the

most common form of secondary hypertension. The major forms of PA include idiopathic aldosteronism (IHA) caused by bilateral adrenal hyperplasia and unilateral aldosterone-producing adenoma (APA). Other forms of PA are less common, and include unilateral hyperplasia and rare familial aldosteronism type I and II. According to multicentre PAPY study,⁴ the prevalence of PA in a non-selected population of hypertensive patients is 11% and even higher (19%) in a preselected population of patients with moderate-to-severe hypertension.⁵ Recent data show that patients with PA have a significantly higher rate of cardiovascular events than the matched patients with EH.⁶ The excess of aldosterone might be associated with remodeling of the left ventricle and higher albumin excretion.^{7,8} Indeed, as we have shown recently, patients with PA have an increased intima-media thickness of the carotid artery and higher aortic stiffness compared with EH.^{9,10}

Aldosterone concentrations are elevated in obese and MS patients,¹¹ there is an increasing body of

Correspondence: Dr Z Šomlóová, Third Department of Medicine, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 1, Praha 12808, Czech Republic.
E-mail: zsomloova@seznam.cz

Received 4 February 2010; revised 15 April 2010; accepted 15 May 2010; published online 24 June 2010

evidence linking elevated plasma aldosterone levels to MS and its components. Clinical evidence also suggests that angiotensin II-stimulated secretion and/or stimulation of aldosterone by adipose tissue may be enhanced in obese subjects.^{11,12} It was reported that prevalence of MS in patients with PA is higher compared with EH.^{13–15} These results were, however, questioned by recent cross-sectional study of Matrozo *et al.*,¹⁶ in which the investigators found no significant differences in metabolic abnormalities between patients with PA and EH.¹⁶ Moreover, in this study, fasting plasma glucose and serum lipids in PA patients were not significantly altered by successful adrenalectomy.¹⁶ However, the prevalence of MS in IHA as compared with APA patients was not analyzed in this study. The main objective of our study was therefore to compare the prevalence of MS and its major components in patients with two common forms of PA (IHA, APA) to patients with EH as a control group.

Subjects and methods

Study population

We retrospectively studied 190 hypertensive patients in three subgroups matched by age; in 50 patients with IHA, 50 patients with APA and in a control group of 90 patients with EH. Subjects were recruited from patients referred to our hypertension centre in order to exclude secondary hypertension between the years 2002 and 2009. Patients with renal failure were not included in to this study, and all the patients were on a normal sodium/potassium diet with no caloric restrictions.

Clinical evaluation

Previous anti-hypertensive therapy was withdrawn in all patients at least 2 weeks (in case of spironolactone at least 4 weeks) before the investigation in our centre. To standardize the treatment and to eliminate the interference of anti-hypertensive drugs with the renin–angiotensin–aldosterone system, the anti-hypertension therapy for all patients was switched to an α -blocker (doxazosin) and slow-releasing calcium channel blocker (verapamil).¹⁷ Patients with hypokalaemia have continued with oral potassium supplementation. The suspicion of PA was based by the findings of aldosterone–renin ratio >40 (ng per 100 ml)/(ng ml⁻¹ h⁻¹), plasma renin activity <0.7 ng ml⁻¹ h⁻¹ and plasma aldosterone >15 ng per 100 ml when measured after 2-h upright position. The diagnosis of PA was confirmed by the lack of aldosterone suppression (<7 ng per 100 ml) after an intravenous saline load (2 l of 0.9% saline infused over 4 h).¹⁷ Differential diagnosis of PA forms (IHA and APA) was supported by a computed tomography scan and by a selective adrenal vein sampling (AVS). In addition, the

diagnosis of APA was confirmed when successful laparoscopic adrenalectomy was associated with normalization of plasma renin activity and plasma aldosterone levels, and by histological verification. The diagnosis of IHA was based on bilateral aldosterone overproduction assessed by AVS procedure. We used AVS criteria according to a previously published guidelines.¹⁷ Success was defined as adrenal vein/inferior vena cava cortisol gradient >2 and the lateralization was considered to be present when the aldosterone/cortisol ratio at one side was four times greater than that in contralateral vein.

Laboratory methods

All hormonal tests were performed by radioimmunoanalysis using commercially available kits (Immunotech, Beckman Coulter Company, Prague, Czech Republic). All other biochemical parameters were analyzed using multianalyzers (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany) in the Institutional Central Laboratory. Adrenal venous sampling was performed without ACTH stimulation as recommended elsewhere.¹⁷

Blood pressure measurement

Clinical blood pressure (BP) values were obtained using a validated oscillometric sphygmomanometer (Dinamap, Critikon, Tampa, FL, USA). Three measurements of BP were obtained in the sitting position after a 5-min rest period. Final office BP was calculated as average from the second and third BP readings. The 24-h ambulatory BP monitoring was performed during hospitalization using an oscillometric device (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA).

Definition of MS

We used the International Diabetes Federation 2006 definition of the MS¹⁸ and the new common definition for clinical diagnosis of the MS published in 2009.¹⁹ Criteria for the International Diabetes Federation 2006 definition of the MS are as follows: presence of central obesity defined as waist circumference with ethnicity-specific values or body mass index (BMI) ≥ 30 kg m⁻², plus any two of the following factors: (a) triglycerides ≥ 1.7 mmol l⁻¹, or specific treatment for this lipid abnormality; (b) high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol <1.03 mmol l⁻¹ in males and <1.29 mmol l⁻¹ in females, or specific treatment for this lipid abnormality, (c) systolic BP ≥ 130 mmHg or diastolic BP ≥ 85 mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension, (d) fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol l⁻¹ or previously diagnosed type 2 diabetes mellitus.¹⁸ According to new criteria published in 2009 diagnosis of the MS is based on the presence of any three of the following five risk factors:

(1) elevated waist circumference (population- and country-specific definitions), (2) triglycerides $\geq 1.7 \text{ mmol l}^{-1}$, or drug treatment for elevated triglycerides, (3) HDL-cholesterol $< 1.0 \text{ mmol l}^{-1}$ in males and $< 1.3 \text{ mmol l}^{-1}$ in females, or drug treatment for reduced HDL-cholesterol, (4) systolic BP $\geq 130 \text{ mm Hg}$ and/or diastolic BP $\geq 85 \text{ mm Hg}$, or anti-hypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension and (5) fasting glucose $\geq 5.6 \text{ mmol l}^{-1}$, or drug treatment of elevated glucose.¹⁹

Statistical methods

The differences in clinical and laboratory parameters were studied between individual subgroups of patients as well as between pool of all PA patients (regardless of PA form) and EH patients. The statistical analysis was performed by STATISTICA software version 8 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). Data are expressed as means \pm s.d. and as proportions for continuous and categorical variables, respectively. One-way analysis of variance followed by Newman–Keuls *post hoc* test was used to

compare normally distributed variables between groups. Non-parametric variables were tested with Kruskal–Wallis analysis of variance test. Multivariate regression analysis was used to adjust for differences in baseline clinical variables. *P*-value < 0.05 was considered significant.

Results

The basic characteristics of the studied groups are shown in Table 1. We reported no differences in the duration of hypertension at the time of our investigation among the studied groups. Proportion of patients with MS (according to both definitions, the IDF definition from 2006 and the new common definition from 2009), was significantly higher in IHA compared with APA patients. When we calculated potential differences between men and women in IHA group, because of gender imbalance, only height, body weight and HDL-cholesterol levels were significantly different. All other measured parameters including BMI, cholesterol, triglycerides levels and the prevalence of MS were almost identical in IHA group regardless of the gender

Table 1 Basic characteristics of the studied groups

Variable	Essential hypertension		Aldosterone-producing adenoma		Idiopathic aldosteronism	
	No.	Values	No.	Values	No.	Values
Sex, men %	90	51.1 [†]	50	42.00 [§]	50	72.00 ^{†,§}
Age at PA diagnosis, year	90	49.85 \pm 11.7	50	49.46 \pm 9.92	50	50.52 \pm 6.73
Duration of hypertension, year	90	9.06 \pm 9.51	50	10.96 \pm 9.51	50	10.86 \pm 7.24
BMI, kg m ⁻²	90	28.74 \pm 4.63	50	27.27 \pm 4.73 [§]	50	30.16 \pm 4.09 [§]
MS IDF, %	90	32.20 [†]	50	26.00 [§]	50	52.00 ^{†,§}
MS 2009, %	90	55.60 [*]	50	36.00 ^{*,§}	50	62.00 [§]
Hyperlipidemia, %	90	44.40 [*]	50	16.00 ^{*,§}	50	34.00 [§]
Use of statines, %	90	23.30	50	10.00	50	18.00
Diabetes mellitus, %	90	22.2	50	22.00	50	18.00
Antidiabetic therapy, %	90	8.9	50	18.00	50	12.00
Plasma aldosterone, ng l ⁻¹	80	220.08 \pm 174.98 ^{*,†}	44	789.65 \pm 472.93 ^{*,§}	48	494.58 \pm 238.24 ^{†,§}
PRA, $\mu\text{g l}^{-1} \text{ h}^{-1}$	80	2.86 \pm 3.34 ^{*,†}	44	0.49 \pm 0.45 [*]	48	0.50 \pm 0.28 [†]
Aldosterone renin ratio	80	13.36 \pm 11.5 ^{*,†}	44	239.87 \pm 202.84 ^{*,§}	48	143.57 \pm 138.14 ^{†,§}
Systolic BP, mm Hg	90	168.39 \pm 30.23	50	165.62 \pm 21.18	50	166.10 \pm 24.62
Diastolic BP, mm Hg	90	99.80 \pm 19.97	50	101.52 \pm 13.09	50	101.44 \pm 15.75
Systolic BP in 24 h, mm Hg	81	138.86 \pm 21.4 [†]	42	145.36 \pm 14.03	41	151.95 \pm 17.89 [†]
Diastolic BP in 24 h, mm Hg	81	84.62 \pm 13.10 ^{*,†}	42	91.14 \pm 9.63 [*]	41	95.63 \pm 12.06 [†]
Serum sodium, mmol l ⁻¹	90	141.59 \pm 2.95 ^{*,†}	50	143.56 \pm 3.35 [*]	50	143.02 \pm 3.38 [†]
Serum potassium, mmol l ⁻¹	90	4.11 \pm 0.43 ^{*,†}	50	3.29 \pm 0.44 ^{*,§}	50	3.51 \pm 0.51 ^{†,§}
Serum creatinin, $\mu\text{mol l}^{-1}$	90	87.73 \pm 21.58 [*]	50	76.56 \pm 20.36 ^{*,§}	50	85.76 \pm 19.78 [§]
Total cholesterol, mmol l ⁻¹	90	5.39 \pm 1.15 ^{*,†}	50	4.79 \pm 0.94 [*]	50	4.93 \pm 0.96 [†]
HDL cholesterol, mmol l ⁻¹	89	1.36 \pm 0.36 [†]	49	1.27 \pm 0.41 [§]	46	1.12 \pm 0.32 ^{†,§}
LDL cholesterol, mmol l ⁻¹	86	3.13 \pm 0.83	48	2.95 \pm 0.82	46	3.02 \pm 0.75
Triglycerides, mmol l ⁻¹	90	2.01 \pm 1.39 [*]	49	1.37 \pm 0.81 ^{*,§}	50	1.90 \pm 0.93 [§]
Glucose level, mmol l ⁻¹	89	5.29 \pm 1.25	48	5.23 \pm 1.38	49	5.36 \pm 1.06
Microalbuminuria, mg l ⁻¹	10	11.20 \pm 16.29	27	20.39 \pm 20.07	17	27.99 \pm 31.69

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MS, metabolic syndrome; PA, primary aldosteronism; PRA, plasma renin activity.

Data are expressed as means \pm s.d. unless otherwise indicated. One-way ANOVA followed by Newman–Keuls *post hoc* test and Kruskal–Wallis ANOVA test was used. *P*-value < 0.05 was considered significant.

^{*}*P* < 0.05 essential hypertension versus aldosterone-producing adenoma.

[†]*P* < 0.05 essential hypertension versus idiopathic aldosteronism.

[§]*P* < 0.05 aldosterone-producing adenoma versus idiopathic aldosteronism.

(data not shown). According to multivariate model, the differences in the prevalence of the MS remained significant even after adjustment for gender imbalance in both groups ($P=0.009$ and $P=0.003$ for MS-IDF and MS-2009, respectively).

There were no differences in the prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and use of antidiabetic drugs among the three groups. Proportion of patients with hyperlipidemia was higher in the IHA group but we found no significant intergroup differences in the use of antidyslipidemic treatment.

Patients with EH had lower 24-h BP levels compared with PA group, but no significant differences in office BP were noted.

Plasma aldosterone levels, aldosterone–renin ratio and serum potassium levels were, as expected, significantly different between studied groups. Serum sodium concentrations were higher in both forms of PA compared with EH, while serum potassium concentrations were significantly lower in PA. There was no correlation between serum potassium levels and glucose levels (for all tested variables $R^2 < 0.03$). Serum creatinine concentrations were higher in EH compared with APA. Total cholesterol and HDL-cholesterol levels were higher in EH compared with other two groups. Patients with IHA had compared with APA higher triglycerides concentrations and lower levels of HDL-cholesterol. No differences in glucose levels and microalbuminuria among studied groups were noted.

As a result of the significant differences in the prevalence of the MS (both definition) between IHA and APA patients, we also tested if there are differences in the components of the MS between EH and PA taken altogether as a one group. We found significantly higher plasma cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol and triglycerides levels in EH compared with PA. In spite of these results, 38% of patients in the EH group used lipid-lowering drugs versus 20% in the PA group. PA patients had higher systolic and diastolic BP levels in comparison with EH (data not shown).

Discussion

We have found metabolic differences between two main forms of PA, for example, IHA and APA. Patients with IHA had significantly higher levels of BMI, triglycerides and markedly lower values of plasma HDL levels compared with APA patients. In concordance with these findings, the prevalence of MS based on two definitions, was also significantly higher in IHA compared with APA. Higher prevalence of MS and metabolic differences was independent of between-group gender imbalance. Metabolic phenotype of IHA patients in our study was similar to EH patients, which is in concordance with the Medical Research Council investigators belief that IHA patients are close to low renin EH.²⁰

The precise mechanisms responsible for higher prevalence of MS in IHA patients compared with APA are not clear and may involve several potential factors such as age or duration of hypertension, dyslipidemia or diabetes mellitus. No significant intergroup differences in age and duration of hypertension, diabetes mellitus or dyslipidemia were, however, noted in our study. Gender imbalance may also have a role, but differences in the prevalence of MS between IHA and APA remained statistically significant even after the adjustment for this factor.

Higher prevalence of MS in IHA patients compared with APA could be due to higher BMI and more frequent abnormalities in lipid profile in IHA patients. Indeed, we noted that more patients were using hypolipidemic drugs in the IHA group as compared with the APA group. Surprisingly, we have, however, did not find any correlation between lipid concentrations and plasma aldosterone values in neither of the two groups (for all tested variables $R^2 < 0.06$).

Recent cross-sectional studies showed the association between aldosterone concentrations and MS and its components.^{21,22} Plasma aldosterone levels are increased in obese hypertensive patients. In the large Italian PAPY study,²³ a positive correlation between BMI and plasma aldosterone independently of age, BP, gender and sodium intake was, however, found only in EH and not in PA patients. Our study support this observation—in agreement with the PAPY study²³ we also did not find significant correlation between BMI and plasma aldosterone levels. Actually, in our study, plasma levels of aldosterone were higher in patients with APA as compared with patients with IHA.

Hypokalemia is thought of as potentially influencing glucose levels and/or tolerance independently of aldosterone concentrations.^{24,25} Potassium can regulate insulin receptor function and glucose-stimulated insulin secretion by β -cells.²⁶ A positive correlation between adiponectine with insulin-sensitizing properties and potassium was recently noted in PA and low renin hypertensive patients.²⁷ Prolonged hypokalemia in PA could thus contribute to low adiponectin levels and insulin resistance. In our study, however, significantly higher plasma potassium concentrations were observed in IHA compared with APA patients. Aldosterone and/or mineralocorticoid receptor activation with its complex metabolic effects might have a more profound effect on insulin sensitivity than does hypokalemia, which is in agreement with our previous clamp study in PA.²⁸ Indeed, in our study, lower potassium levels in APA were not transmitted into intergroup differences in the prevalence of glucose disorders and/or glucose levels between APA and IHA.

Previous observations suggested that mineralocorticoid excess may induce abnormalities in insulin secretion and action¹¹ and, consequently, higher

prevalence of hyperglycaemia or diabetes mellitus in patients with PA.^{11–13} However, in a recent cross-sectional study no differences in fasting plasma glucose levels were noted in patients with PA and EH.¹⁶ This is in agreement with our present study in which we also did not find any significant differences in the fasting plasma glucose levels and prevalence of diabetes mellitus between all groups including EH. Our results are compatible with our earlier findings that in patients with PA there are no differences in the prevalence of diabetes mellitus before and after adrenalectomy.²⁹

Aldosterone can also affect insulin receptor function^{11,30} with adverse metabolic consequences. Potential proadipogenic role of aldosterone with subsequent negative effect on insulin sensitivity through production of cytokines (adipocytokines)/fatty acids was reported.^{11,30} Differences between the production of various cytokines/fatty acids between two main forms of aldosterone overproduction may thus also have a role. It has been shown that metabolic parameters in PA and EH are related to adiponectin gene variants.¹⁵ We cannot therefore exclude the possibility that differences in adiponectin gene polymorphism between IHA and APA do not contribute to different metabolic phenotypes observed in our study.

Another possibility is that the mineralocorticoid receptor, expressed in adipose tissue, or its activation, may have an important role in the development of MS,²⁵ and variations in mineralocorticoid receptor and/or activation of mineralocorticoid receptor may also contribute to observed metabolic differences between two major forms of PA.

In the study from Fallo *et al.*¹³ a higher prevalence of the MS in patients with PA compared with EH was reported, but this difference was due to higher plasma glucose levels in patients with PA, which could be related to a higher prevalence of diabetes mellitus.³¹ In our study, there were no significant differences in the prevalence of diabetes mellitus, higher plasma glucose levels or use of antidiabetic drugs among all studied groups.

Our data differs from those of previous cross-sectional study of Matrozo *et al.*,¹⁶ in which no significant differences in metabolic abnormalities in the different subtypes of PA and EH patients were noted. The classification of various forms of PA in the study of Matrozo (lateralized, nonlateralized, undetermined PA) does not, however, enable to clearly define the forms of PA according the guidelines¹⁷ because AVS was not performed in all patients and no histopathological data were given in operated patients. Regardless of these findings, it is evident that MS in patients with EH and PA (IHA) is frequent and may contribute to high cardiovascular risk.^{6,32}

Our study may be limited by its retrospective design because of relatively lower number of new patients with PA analyzed by AVS every year. This is caused by the fact, that approximately 30% of new

PA patients in our centre refuse potential surgical approach and therefore AVS is not performed.

In conclusion, our data indicate that PA with bilateral overproduction (IHA) has a higher occurrence of metabolic abnormalities, including MS, in comparison with APA. IHA is a common form of PA, which seems to be metabolically similar to EH. Higher prevalence of MS in IHA may thus result also in higher cardiometabolic risk.

What is known about topic

- Primary aldosteronism (PA) is a common form of secondary hypertension. There are only few data concerning potential clinical differences between two main types of PA. Previous cross-sectional study has reported no significant differences in metabolic abnormalities between subtypes of PA patients and patients with essential hypertension.¹⁶ The classification of PA subtypes was not, however, in this study based on a complex investigation including adrenal venous sampling in all subjects with proven PA.
- Previous observations suggested that aldosterone excess may induce abnormalities in insulin secretion and action and, consequently, higher prevalence of metabolic syndrome, hyperglycaemia or diabetes mellitus in patients with PA.^{11–13}

What this study adds

- This retrospective study of 100 patients with PA shows that PA with bilateral overproduction (idiopathic hyperaldosteronism) has higher occurrence of metabolic abnormalities including metabolic syndrome in comparison with aldosterone-producing adenoma.
- In this study, there were no significant differences in the fasting plasma glucose levels and prevalence of diabetes mellitus between observed groups.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by Research projects from Czech Ministry of Education, Youth and Sports No: 21620807 and 21620817.

References

- 1 Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S *et al*. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008; **26**(10): 1891–1900.
- 2 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**: 1415.
- 3 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G *et al*. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; **28**: 1462–1536.

- 4 Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C *et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 2293–2300.
- 5 Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; **17**: 349–352.
- 6 Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1243–1248.
- 7 Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P *et al.* Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; **27**: 1039–1045.
- 8 Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL *et al.* Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; **295**: 2638–2645.
- 9 Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimský Jr J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007; **25**: 1451–1457.
- 10 Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský Jr J. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; **19**: 909–914.
- 11 Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008; **51**: 1252–1258.
- 12 Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 776–783.
- 13 Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M *et al.* Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 454–459.
- 14 Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007; **9**: 106–111.
- 15 Ronconi V, Turchi F, Rilli S, Di Mattia D, Agostinelli L, Boscaro M *et al.* Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; **20**: 93–100.
- 16 Matrozova J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2009; **53**: 605–610.
- 17 Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3266–3281.
- 18 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; **23**: 469–480.
- 19 Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman II, Donato KA *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**: 1640–1645.
- 20 McAreavey D, Murray G, Lever A, Robertson J. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. A statistical comparison. *Hypertension* 1983; **5**: 116–121.
- 21 Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F *et al.* Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; **48**: 239–245.
- 22 Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, Raff H, Mao J, Singh RJ *et al.* Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in Blacks. *Hypertension* 2007; **49**: 704–711.
- 23 Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, Caridi G, Ferri C *et al.* Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2566–2571.
- 24 Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Erazo K, Manrique-Acevedo C, Lastra-González G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol* 2009; **71**: 1–6.
- 25 Zennaro M, Caprio M, Fève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2009; **20**: 444–451.
- 26 Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 2000; **49**: 1751–1760.
- 27 Fallo F, Della Mea P, Sonino N, Bertello C, Ermani M, Vettor R *et al.* Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2007; **20**: 855–861.
- 28 Sindelka G, Widimský J, Haas T, Prázný M, Hilgertová J, Skřha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; **108**: 21–25.
- 29 Widimský J, Strauch B, Sindelka G, Skřha J. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus? *Physiol Res* 2001; **50**: 603–607.
- 30 Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Diab Rep* 2008; **8**: 42–47.
- 31 Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M *et al.* Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3457–3463.
- 32 Giacchetti G, Turchi F, Boscaro M, Ronconi V. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; **7**: 244–249.

7. Diskuze a závěr

Tato práce byla zaměřena převážně na studium vlastností velkých tepen u pacientů s endokrinně podmíněnou arteriální hypertenzí, a to u primární hyperparatyreózy, primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu, a navíc i u pacientů s rezistentní esenciální hypertenzí. Dále jsme sledovali metabolické aspekty primárního hyperaldosteronismu. Podrobný rozbor dané problematiky včetně diskuzí je obsažen v jednotlivých článcích.

V první části práce jsme sledovali vztah mezi jednotlivými parametry krevního tlaku, klinického i 24hodinového a vlastnostmi velkých tepen u pacientů s rezistentní hypertenzí. Pacienti s rezistentní esenciální hypertenzí měli proti pacientům se středně těžkou esenciální hypertenzí vyšší hodnoty rychlosti šíření pulzní vlny při srovnatelném klinickém krevním tlaku. Hodnoty krevního tlaku při 24hodinovém monitorování krevního tlaku však byly vyšší. Právě tyto parametry, konkrétně noční pulzový tlak se ukázal jako významný prediktor rychlosti šíření pulzní vlny. Naše výsledky jsou ve shodě s jinými studiemi, kde byla prokázána asociace cirkadiánní variace krevního tlaku nebo nočního krevního tlaku s poškozením cílových orgánů (Mancia, Bombelli et al. 2007; Routledge, McFetridge-Durdle et al. 2007). Tato zjištění ukazují na význam 24hodinového monitorování TK v identifikaci pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a důležitost celodenní kontroly krevního tlaku.

V dalších částech práce jsme sledovali vlastnosti velkých tepen centrálního, elastického typu u pacientů s různými formami endokrinní hypertenze. Prokázali jsme vyšší karotido-femorální rychlost šíření pulzní vlny u pacientů s primární hyperparatyreózou (PH), jak u pacientů se současnou hypertenzí (ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí), tak i u pacientů s PH bez hypertenze (ve srovnání s normotenzními kontrolami), a to nezávisle na klinickém krevním tlaku a věku. Po operaci došlo k poklesu PWV, který je po adjustaci na pokles krevního tlaku nevýznamný. Vyšší PWV u pacientů s PH s hypertenzí proti pacientům s PH bez hypertenze a pokles krevního tlaku a PWV po operaci značí, že krevní tlak může být jedním z hlavních determinantů PWV. Nicméně již zmiňovaný fakt vyšší PWV u obou forem PH proti esenciálním hypertonikům a zdravým kontrolám a fakt, že multivariační regresní analýza neprokázala korelaci rychlosti šíření pulzní vlny s krevním tlakem, značí, že krevní tlak nebude jediný mechanismus vyšší PWV

u pacientů s PH. I hladiny kalcia a/nebo PTH mohou hrát určitou roli. Přepokládá se stimulační efekt PTH na endoteliální expresi proaterosklerotických a prozánětlivých markerů, snížení relaxace buněk hladké svaloviny. Neproázali jsme však korelaci PWV ani s hladinami kalcia, ani s parathormonem. Přesné mechanismy změn vlastností velkých tepen (či jiných kardiovaskulárních komplikací) u PH zůstávají nejasné, jistě jsou však výsledkem strukturálních, ale převážně funkčních abnormalit velkých a středně velkých tepen. Při stále trvající diskuzi o indikaci chirurgické léčby u asymptomatických pacientů naznačují výsledky naší práce potenciální přínos v redukci kardiovaskulárního rizika.

Podobně jako u pacientů s primární hyperparatyreózou, i u pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme prokázali vyšší rychlost šíření pulzní vlny proti pacientům s esenciální hypertenzí. Naše výsledky ukazují ve prospěch chirurgické léčby proti konzervativní léčbě spironolaktonem, a tedy eventuelní přínos ve snížení kardiovaskulárního rizika. Po operaci došlo k významnému poklesu rychlosti šíření pulzní vlny, ale i centrálního augmentačního indexu. Současně došlo k významnému poklesu krevního tlaku. I když byl při terapii spironolaktonem zjištěn podobný trend, tyto změny nebyly signifikantně významné. Vysvětlení může být několik. Nesignifikantní pokles krevního tlaku a následně i parametrů tuhosti cévní stěny při léčbě spironolaktonem mohly být způsobeny jeho nedostatečným dávkováním (které je velmi často limitované přítomností nežádoucích účinků) nebo absencí blokace negenomických efektů aldosteronu. Dalším vysvětlením může být opožděný efekt léčby spironolaktonem a fakt, že 1 rok není dostatečně dlouhá doba k posouzení jeho efektu. Můžeme říct, že k minimalizaci kardiovaskulárního rizika by měla být u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem preferována chirurgická léčba.

I u pacientů s benigním feochromocytomem jsme prokázali, že zvýšená nadprodukce katecholaminů a nespecifická aktivace zánětu vede ke změnám centrálního tepenního řečiště, ke zvýšení rychlosti šíření pulzní vlny. Kromě věku a krevního tlaku představují močový noradrenalin a hs-CRP nezávislé prediktory PWV. Na zvýšených hodnotách PWV se můžou navíc podílet vyšší hladiny glykémie nebo denní variabilita TK. Chirurgickou léčbou dochází k normalizaci všech sledovaných abnormalit včetně tuhosti cévní stěny.

Výsledky našich prací zabývající se vlastnostmi velkých tepen u různých forem endokrinně podmíněné hypertenze poukazují nejen na význam tohoto

vyšetření v identifikaci vyššího kardiovaskulárního rizika, ale i na důležitost specifické léčby v kontrole krevního tlaku a minimalizaci nežádoucích efektů hormonální nadprodukce s redukcí kardiovaskulární a celkové morbidity a mortality.

V poslední práci jsme sledovali metabolický profil u dvou nejčastějších forem primárního hyperaldosteronismu, aldosteron produkujícího adenomu (APA) a idiopatického hyperaldosteronismu s bilaterální nadprodukcí (IHA). Pacienti s IHA mají na rozdíl od pacientů s APA vyšší výskyt metabolických abnormalit včetně metabolického syndromu a jejich metabolický profil je bližší pacientům s esenciální hypertenzí. Přesné mechanismy a důvody těchto změn zůstávají nejasné a budou předmětem dalších zkoumání.

8. Summary

This study was focused on large artery properties investigation in specific forms of hypertension, in resistant essential hypertension, primary hyperparathyroidism, primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma. Furthermore we investigated metabolic aspects in primary aldosteronism. Our results contribute to the knowledge of pathophysiology and subclinical organ damage in these pathological conditions.

Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) was significantly higher in resistant hypertension patients when compared to moderate essential hypertension patients. This difference appears to be independent of clinical blood pressure (BP) at the time of measurement. After multiple regression analysis, PWV remains significantly correlated mainly with night-time pulse pressure and to a lesser extent with age. These findings indicate that night-time BP appears to be a more accurate predictor of PWV in essential hypertension. It suggests the importance of 24h ambulatory blood pressure monitoring in order to identify higher cardiovascular risk patients and the importance of whole-day hypertension control.

In another study we demonstrated that primary hyperparathyroidism (PH) (both hypertensive or non-hypertensive forms) might be associated with higher arterial stiffness (represented by carotid-femoral PWV) when compared to essential hypertensive patients or to normotensive controls and that this difference is independent of age and clinical blood pressure. Neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Specific treatment by parathyroidectomy (PTX) seems to be beneficial for PWV decrease, which might be mainly determined by improved BP control after surgery. Since PTX indications for asymptomatic forms of PH have been discussed, our data suggest the potential benefit to the extent of subclinical organ damage after surgical treatment in these patients.

Similarly, we proved higher carotid-femoral PWV in patients with primary aldosteronism (PHA). The main finding of our study is that surgical treatment of PHA leads to a significant decrease of BP and arterial wall stiffness, whereas the conservative treatment with spironolactone was inferior to adrenalectomy in decreasing BP and arterial wall stiffness. To minimize the high cardiovascular risk

of these patients, surgical treatment should be the preferred mode of treatment in all patients with unilateral forms of PHA.

Patients with benign pheochromocytoma have increased aortic stiffness as well, as evidenced by an increased PWV in comparison with healthy controls. Age, mean blood pressure, hs-CRP and urine norepinephrine were independent predictors of PWV in patients with pheochromocytoma. The study also showed that all these abnormalities, including aortic stiffness, are entirely reversed after successful tumor removal.

These studies, which are aimed at investigating the arterial stiffness assessed by aortic PWV in the specific forms of hypertension show the importance of this investigation in higher cardiovascular risk patients identification. Moreover, the results emphasize the effect of specific treatment in blood pressure control and in cardiovascular risk reduction if harmful hormone overproduction is removed.

9. Vlastní publikace autora

s IF, které jsou podkladem disertace:

Rosa J., Štrauch B., Petrák O., Pikus T., Holaj R., Zelinka T., Wichterle D., Widimský J. jr.: Relationship Between Clinical, 24-Hour, Average Day-Time and Night-Time Blood Pressure and Measures of Arterial Stiffness in Essential Hypertension. *Physiol Res.* 2008; 57(2): 303-6 (IF 1,653)

Štrauch B., Petrák O., Zelinka T., Wichterle D., Holaj R., Kasalický M., Safařík L., Rosa J., Widimský J. jr: Adrenalectomy Improves Arterial Stiffness in Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2008; 21(10):1086-92 (IF 3,122)

Petrák O., Štrauch B., Zelinka T., Rosa J., Holaj R., Vránkova A., Kasalický M., Kvasnička J., Pacák K., Widimský J. jr: Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypert Res.* 2010 May;33(5):454-9. *Epub* 2010 Feb 26 (IF 2,426)

Šomlóová Z., Widimský J. jr, Rosa J., Wichterle D., Štrauch B., Petrák O., Zelinka T., Vlková J., Mašek M., Dvořáková J., Holaj R.: The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 2010 June; *Epub* (IF 2,289)

Rosa J., Raška I. jr., Wichterle D., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr.: Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res.* *V tisku* (IF 2,426)

bez IF, které jsou podkladem disertace:

Pikus T., Widimský J. jr., Zelinka T., Rosa J., Štrauch B., Petrák O., Holaj R.: Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru. *Cor Vasa* 2007;49(10): 351:354

Rosa J., Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Holaj R., Widimský J. jr.:
Feochromocytom – kasuistika. *Kardiologie v primární péči*, 2008; 3: 116-117

Widimský J. jr, Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Rosa J., Michalský M., Kasalický M., Šafarík L., Vranková A., Holaj R.: Pheochromocytoma: diagnosis and treatment. *Cas Lek Cesk.* 2009; 148(8): 365-9

s IF, které nejsou podkladem disertace:

Vránkova A., Škrámlíková T., Widimský J. jr, Zelinka T., Petrák O., Holaj R., Štrauch B., Rosa J., Škrha J., Júzová Z.: Determination of Metanephrine and Normetanephrine in Blood Plasma by HPLC with Electrochemical Detection. *Chemické listy.* 2010; 104(4): 251-256 (IF 0,717)

abstrakta v časopisech s IF (pouze první autor):

Rosa J., Petrák O., Štrauch B., Raška I. jr, Zelinka T., Holaj R., Hána V., Widimský J. jr: Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and in acromegaly. *J Hypertens.* 2008 June ; 26(suppl 1): 67 (IF 4,988)

Rosa J., Raška I., Petrák O., Štrauch B., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr: Arterial stiffness in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *J Hypertens.* 2009 June ; 27(suppl 4): 292 (IF 4,988)

Rosa J., Raška I. jr, Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. jr Does surgical therapy improve higher arterial stiffness in primary hyperparathyroidism? *J Hypertens.* 2010 June ; 28 e-supplement A:e302 (IF 4,988)

abstrakta v časopisech bez IF (pouze první autor):

Rosa J., Holaj R., Štrauch B., Petrák O., Pikus T., Zelinka T., Wichterle D., Widimský J. jr:
Increased arterial wall stiffness in resistant hypertensive patients in comparison with essential hypertension. *Artery Research* 2007; 1:54

Rosa J., Štrauch B., Petrák O., Pikus T., Zelinka T., Wichterle D., Holaj R., Widimský J. jr: Rigidita cévní stěny při farmakorezistentní hypertenzi a esenciální hypertenzi. *Vnitř Lék* 2007; 53(9):P39

Rosa J., Petrák O., Štrauch B., Raška I., Zelinka T., Holaj R., Broulík P., Widimský J. jr: Rychlost šíření pulzní vlny u primární hyperparatyreózy. *Cor et Vasa*, 2008; 50 (9): 164

Rosa J., Raška I., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. Jr: Rýchlosť šírenia pulznej vlny u primárnej hyperparatyreózy a efekt chirurgickej liečby. *Vnitř Lék* 2010; 56(5):472

10. Seznam použitých zkratk

ACE inhibitor – inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AI – augmentační index

APA – aldosteron produkující adenom

ARR – poměr aldosteron renin

ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

BMI – body mass index

CAFE – Conduit Artery Function Evaluation Study

CRP – C-reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

ČSH – Česká společnost pro hypertenzi

DC – cévní distenzibilita

EH – esenciální hypertenze

ESC – Evropská společnost pro kardiologii

ESH – Evropská společnost pro hypertenzi

hs-CRP – vysoce senzitivní CRP

IHA – idiopatický hyperaldosteronismus

iPTH – imunoreaktivní parathormon

MEN – syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie

MIBG – metajodobenzylguanidin

MIBI – methoxyizobutylizonitril

MRI – magnetická rezonance

NK – normotenzní kontroly

PH – primární hyperparatyreóza

PHA – primární hyperaldosteronismus

PTH – parathormon

PTX – paratyroidektomie

PWA – analýza pulzní vlny

PWV – rychlost šíření pulzní vlny

RH – rezistentní hypertenze

TK – krevní tlak

11. Přílohy

11.1 Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 04.10.2010

MUDr.Ján Rosa

Podpis

11.2 Identifikační záznam

ROSA, Ján. *Charakteristika velkých tepen u primární a sekundární – endokrinní hypertenze*. [Large artery properties in primary and secondary – endocrine hypertension]. Praha, 2010. 107 s., 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1.lékařská fakulta, III.Interní klinika VFN a 1LF UK. Školitel Widimský, Jiří jr.

Abstrakt: Tuhost cévní stěny, vyjádřena pomocí aortální rychlosti šíření pulzní vlny (PWV), představuje nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Cílem této práce bylo zhodnotit aortální tuhost cévní stěny u jednotlivých forem primární a sekundární (endokrinní) hypertenze. K vyšetření jsme používali přístroj SphygmoCor (AtCor Medical) využívající aplanační tonometrie. Prokázali jsme, že pacienti s rezistentní esenciální hypertenzí měli oproti pacientům se středně těžkou esenciální hypertenzí vyšší PWV při srovnatelném klinickém krevním tlaku (TK). Nejvýznamnější prediktor PWV byl noční TK. Prokázali jsme vyšší PWV u primární hyperparatyreózy (PH), jak u pacientů se současnou hypertenzí (ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí [EH]), tak i u pacientů s PH bez hypertenze (ve srovnání s normotenzními kontrolami), a to nezávisle na klinickém TK a věku. Po operaci došlo k významnému poklesu PWV. Neprokázali jsme korelaci PWV ani s hladinami kalcia, ani s parathormonem. Při stále trvající diskuzi o indikaci chirurgické léčby u asymptomatických pacientů s PH naznačují výsledky naší práce potenciální přínos v redukci kardiovaskulárního rizika. I u pacientů s primárním hyperaldosteronismem jsme prokázali vyšší PWV ve srovnání s pacienty s EH. Naše výsledky ukazují na prospěch chirurgické léčby proti konzervativní léčbě spironolaktonem. Rovněž u pacientů s benigním feochromocytomem jsme prokázali, že nadprodukce katecholaminů a nespecifická aktivace zánětu vede ke zvýšení PWV. Chirurgickou léčbou dochází k normalizaci všech sledovaných abnormalit včetně tuhosti cévní stěny. Výsledky našich prací zabývajících se vlastnostmi velkých tepen u různých forem endokrinně podmíněné hypertenze poukazují nejen na význam tohoto vyšetření v identifikaci vyššího kardiovaskulárního rizika, ale i na důležitost specifické léčby v kontrole TK a minimalizaci nežádoucích efektů hormonální nadprodukce s potenciální redukcí kardiovaskulární a celkové morbidita a mortality.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, rychlost šíření pulzní vlny, tuhost cévní stěny, rezistentní hypertenze, primární hyperparatyreóza, primární hyperaldosteronismus, feochromocytom

Abstract: Arterial stiffness represented by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is considered to be an independent cardiovascular risk factor. This study was focused on large artery properties investigation in specific forms of hypertension using applanation tonometer SphygmoCor (Atcor Medical). PWV was significantly higher in resistant hypertension patients when compared to moderate essential hypertension (EH) patients. This difference appears to be independent of clinical blood pressure (BP). Night-time BP appears to be a more accurate predictor of PWV in EH. In

another study we demonstrated that primary hyperparathyroidism (PH) (both hypertensive or non-hypertensive forms) might be associated with higher PWV when compared to EH patients or to normotensive controls and that this difference is independent of age and clinical BP. Neither calcium serum level, nor parathyroid hormone has been associated with PWV. Specific treatment by parathyroidectomy (PTX) seems to be beneficial for PWV decrease, which might be mainly determined by improved BP control after surgery. Since PTX indications for asymptomatic forms of PH have been discussed, our data suggest the potential benefit to the extent of subclinical organ damage after surgical treatment in these patients. Similarly, we proved higher PWV in patients with primary aldosteronism (PHA). Surgical treatment of PHA leads to a significant decrease of BP and PWV, whereas the conservative treatment with spironolactone was inferior to adrenalectomy in decreasing BP and PWV. Patients with benign pheochromocytoma have increased PWV in comparison with healthy controls. Age, mean blood pressure, hs-CRP and urine norepinephrine were independent predictors of PWV in these patients. The study also showed that all these abnormalities, including PWV, are entirely reversed after successful tumor removal. These studies, which are aimed at investigating the arterial stiffness assessed by aortic PWV in the specific forms of hypertension show the importance of this investigation in higher cardiovascular risk patients identification. Moreover, the results emphasize the effect of specific treatment in blood BP control and in cardiovascular risk reduction if harmful hormone overproduction is removed.

Keywords: arterial hypertension, pulse wave velocity, arterial stiffness, resistant hypertension, primary hyperparathyroidism, primary aldosteronism, pheochromocytoma

12. Použitá literatura

- Ahlstrom T., Hagstrom E., Larsson A., Rudberg C., Lind L., et al. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009. 71(5): 673-8.
- Alagona C., Soro A., Westerbacka J., Ylitalo K., Salonen J.T., et al. Low HDL cholesterol concentration is associated with increased intima-media thickness independent of arterial stiffness in healthy subjects from families with low HDL cholesterol. *Eur J Clin Invest* 2003. 33(6): 457-63.
- Alecu C., Labat C., Kearney-Schwartz A., Fay R., Salvi P., et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens* 2008. 26(11): 2207-12.
- Almqvist E.G., Becker C., Bondeson A.G., Bondeson L., Svensson J., et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006. 65(6): 760-6.
- Almqvist E.G., Bondeson A.G., Bondeson L., Nissborg A., Smedgard P., et al. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002. 132(6): 1126-32; discussion 1132.
- Amar J., Ruidavets J.B., Chamontin B., Drouet L. a Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001. 19(3): 381-7.
- Anděl M. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. (2001). Praha, Galén.
- Anderson S.G., Sanders T.A. a Cruickshank J.K. Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. *Hypertension* 2009. 53(5): 839-45.
- Andersson P., Rydberg E. a Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J* 2004. 25(20): 1776-87.
- Ariton M., Juan C.S. a Avruskin T.W. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract* 2000. 6(3): 249-52.
- Arteaga E., Klein R. a Biglieri E.G. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *Am J Med* 1985. 79(6): 722-8.
- Asmar R. Pulse wave velocity: Principles and measurement. Arterial stiffness and pulse wave velocity: clinical applications. (1999) R. Asmar. Amsterdam, Elsevier: 37-55.
- Asmar R., Benetos A., London G., Hugue C., Weiss Y., et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press* 1995. 4(1): 48-54.
- Asmar R., Benetos A., Topouchian J., Laurent P., Pannier B., et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995. 26(3): 485-90.
- Avolio A.P., Clyde K.M., Beard T.C., Cooke H.M., Ho K.K., et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986. 6(2): 166-9.
- Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q., Luo Y.F., Huang Z.D., et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of

- hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985. 71(2): 202-10.
- Balkestein E.J., van Aggel-Leijssen D.P., van Baak M.A., Struijker-Boudier H.A. a Van Bortel L.M. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens* 1999. 17(12 Pt 2): 1831-5.
- Baykan M., Erem C., Erdogan T., Ersoz H.O., Gedikli O., et al. Assessment of left ventricular diastolic function and the Tei index by tissue Doppler imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007. 66(4): 483-8.
- Baykan M., Erem C., Erdogan T., Hacıhasanoglu A., Gedikli O., et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007. 23(3): 323-8.
- Bilezikian J.P., Khan A.A. a Potts J.T., Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009. 94(2): 335-9.
- Bitigen A., Tanalp A.C., Kaynak E., Karavelioglu Y., Kirma C., et al. Elastic properties of aorta in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Pract* 2006. 60(12): 1572-5.
- Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M. a Safar M.E. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999. 33(5): 1111-7.
- Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999. 99(18): 2434-9.
- Blacher J., Safar M.E., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., et al. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002. 11(6): 629-34.
- Bollerslev J., Rosen T., Mollerup C.L., Nordenstrom J., Baranowski M., et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009. 94(7): 2255-61.
- Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A., Girerd X.J., Hoeks A.P., et al. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1992. 10(6): S87-91.
- Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Benetos A., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002. 39(1): 10-5.
- Bramwell L.C. a Hill A.V. Velocity of transmission of the pulse wave. *LANCET* 1922. 891-892.
- Bravo E.L. a Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003. 24(4): 539-53.
- Brooks B., Molyneaux L. a Yue D.K. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999. 22(10): 1722-7.
- Broulík P. *Poruchy kalciofosfatoveho metabolismu*. (2003). Praha, Grada Publishing.
- Broulík P.D., Horký K. a Pacovský V. Blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Exp Clin Endocrinol* 1985. 86(3): 346-52.
- Brown N.J. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005. 14(3): 235-41.

- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Thakkar R.B. a Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002. 40(6): 892-6.
- Cameron J.D., Bulpitt C.J., Pinto E.S. a Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2003. 26(7): 2133-8.
- Cameron J.D. a Dart A.M. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994. 266(2 Pt 2): H693-701.
- Celen O., O'Brien M.J., Melby J.C. a Beazley R.M. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 1996. 131(6): 646-50.
- Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Turhan H., Cagdas Yuksel U., et al. Impaired aortic elastic properties in young patients with prehypertension. *Blood Press Monit* 2006. 11(5): 251-5.
- Conn J.W. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955. 45(1): 3-17.
- Cooper A. a Heagerty A.M. Blood pressure parameters as determinants of small artery structure in human essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1997. 92(6): 551-7.
- Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002. 106(16): 2085-90.
- Dart A.M., Gatzka C.D., Cameron J.D., Kingwell B.A., Liang Y.L., et al. Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in older subjects with hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004. 24(5): 962-8.
- Davies J.I. a Struthers A.D. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003. 21(3): 463-72.
- De Feo M.L., Colagrande S., Biagini C., Tonarelli A., Bisi G., et al. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000. 214(2): 393-402.
- Dinenno F.A., Jones P.P., Seals D.R. a Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000. 278(4): H1205-10.
- Dominiczak A.F., Lyall F., Morton J.J., Dargie H.J., Boyle I.T., et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)* 1990. 78(2): 127-32.
- Doulton T.W., Saggar-Malik A.K., He F.J., Carney C., Markandu N.D., et al. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *J Hypertens* 2006. 24(5): 939-45.
- Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel E.R. a Clement D.L. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000. 2(3): 327-34.
- Efrati S., Averbukh M., Dishy V., Faygenzo M., Friedensohn L., et al. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007. 63(2): 113-21.
- Eisenhofer G., Goldstein D.S., Sullivan P., Csako G., Brouwers F.M., et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing

- paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. 90(4): 2068-75.
- Faber J.E., Yang N. a Xin X. Expression of alpha-adrenoceptor subtypes by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in rat aorta and in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 2001. 298(2): 441-52.
- Fallo F., Cella G., Casonato A., Ermani M., Vettor R., et al. Biochemical markers of endothelial activation in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2006. 38(2): 125-9.
- Fallo F., Veglio F., Bertello C., Sonino N., Della Mea P., et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006. 91(2): 454-9.
- Fardella C. a Rodriguez-Portales J.A. Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995. 18(11): 827-32.
- Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C., Cortes P., Soto J., et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85(5): 1863-7.
- Filipovský J. Současné možnosti ovlivnění tepenných vlastností antihypertenzní léčbou. Arteriální hypertenze, současné klinické trendy. (2007) J. Widimský jr. Prague, Triton: 155-164.
- Filipovský J., Svobodová V. a Pecan L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *J Hypertens* 2000. 18(8): 1033-40.
- Filippone J.D. a Bisognano J.D. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007. 16(5): 403-8.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A., Rinaldi A., Fogari E., et al. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 2007. 30(2): 111-7.
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982. 62(2): 347-504.
- Girerd X., Chanudet X., Larroque P., Clement R., Laloux B., et al. Early arterial modifications in young patients with borderline hypertension. *J Hypertens Suppl* 1989. 7(1): S45-7.
- Glagov S., Vito R., Giddens D.P. a Zarins C.K. Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens Suppl* 1992. 10(6): S101-4.
- Gordon R.D., Stowasser M. a Rutherford J.C. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg* 2001. 25(7): 941-7.
- Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J., Klemm S.A. a Rutherford J.C. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994. 21(4): 315-8.
- Grossman A., Pacák K., Sawka A., Lenders J.W., Harlander D., et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann N Y Acad Sci* 2006. 1073: 332-47.
- Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J. a London G.M. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006. 15(2): 105-10.

- Hagstrom E., Hellman P., Larsson T.E., Ingelsson E., Berglund L., et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009. 119(21): 2765-71.
- Hagstrom E., Lundgren E., Lithell H., Berglund L., Ljunghall S., et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002. 56(2): 253-60.
- Hagstrom E., Lundgren E., Rastad J. a Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006. 155(1): 33-9.
- Hallock P. a Benson I.C. Studies on the Elastic Properties of Human Isolated Aorta. *J Clin Invest* 1937. 16(4): 595-602.
- Hedback G. a Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1998. 28(12): 1011-8.
- Hedback G., Tisell L.E., Bengtsson B.A., Hedman I. a Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990. 14(6): 829-35; discussion 836.
- Hedback G.M. a Oden A.S. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2002. 251(6): 476-83.
- Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G., et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003. 107(16): 2089-95.
- Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y., Komiya I., Ichikawa K., et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981. 141(12): 1589-93.
- Hirata K., Kawakami M. a O'Rourke M.F. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J* 2006. 70(10): 1231-9.
- Hirohara D., Nomura K., Okamoto T., Ujihara M. a Takano K. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001. 86(9): 4292-8.
- Holaj R., Zelinka T., Wichterle D., Petrák O., Štrauch B., et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2009. 23(5): 350-8.
- Holaj R., Zelinka T., Wichterle D., Petrák O., Štrauch B., et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007. 25(7): 1451-7.
- Choi C.U., Kim E.J., Kim S.H., Shin S.Y., Choi U.J., et al. Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens* 2010. 28(6): 1252-60.
- Choi C.U., Park E.B., Suh S.Y., Kim J.W., Kim E.J., et al. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens* 2007. 20(11): 1163-9.

- Intengan H.D. a Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001. 38(3 Pt 2): 581-7.
- Jaeckel M. a Simon G. Altered structure and reduced distensibility of arteries in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003. 21(2): 311-9.
- Johnson M.D., Grignolo A., Kuhn C.M. a Schanberg S.M. Hypertension and cardiovascular hypertrophy during chronic catecholamine infusion in rats. *Life Sci* 1983. 33(2): 169-80.
- Jonsson J.R., Head R.J. a Frewin D.B. Effect of alpha 1-adrenoceptor blockade on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Eur J Pharmacol* 1992. 211(2): 263-8.
- Jorde R., Sundsfjord J., Fitzgerald P. a Bonaa K.H. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso study. *Hypertension* 1999. 34(3): 484-90.
- Jorde R., Sundsfjord J., Haug E. a Bonaa K.H. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000. 35(5): 1154-9.
- Jorde R., Svartberg J. a Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005. 23(9): 1639-44.
- Kamycheva E., Sundsfjord J. a Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004. 11(1): 69-74.
- Kaplan N.M. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005. 23(8): 1441-4.
- Kaplan N.M. a Flynn J.T. *Kaplan's clinical hypertension*. (2006). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Kasayama S., Saito H., Mukai M. a Koga M. Insulin sensitivity independently influences brachial-ankle pulse-wave velocity in non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2005. 22(12): 1701-6.
- Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M., Capriotti A.R., Scuteri A., et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001. 104(13): 1464-70.
- Koizumi M., Shimizu H., Shimomura K., Oh I.S., Tomita Y., et al. Relationship between hyperinsulinemia and pulse wave velocity in moderately hyperglycemic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003. 62(1): 17-21.
- Kosch M., Hausberg M., Barenbrock M., Posadzy-Malaczynska A., Kisters K., et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2001. 55(4): 303-8.
- Kroeker E.J. a Wood E.H. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955. 3(6): 623-32.
- Lacolley P., Labat C., Pujol A., Delcayre C., Benetos A., et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002. 106(22): 2848-53.
- Lafferty F. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1986. 141: 1761.

- Lafferty F.W. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1981. 141(13): 1761-6.
- Lantelme P., Mestre C., Lievre M., Gressard A. a Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002. 39(6): 1083-7.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001. 37(5): 1236-41.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006. 27(21): 2588-605.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A.I., Gautier I., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003. 34(5): 1203-6.
- Lehmann E.D., Gosling R.G. a Sonksen P.H. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992. 9(2): 114-9.
- Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M. a Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005. 366(9486): 665-75.
- Letizia C., Ferrari P., Cotesta D., Caliumi C., Cianci R., et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens* 2005. 19(11): 901-6.
- Levenson J., Simon A.C., Cambien F.A. a Beretti C. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987. 7(6): 572-7.
- Lijnen P. a Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 2000. 32(6): 865-79.
- Litchfield W.R., Anderson B.F., Weiss R.J., Lifton R.P. a Dluhy R.G. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998. 31(1 Pt 2): 445-50.
- Loh K.C., Koay E.S., Khaw M.C., Emmanuel S.C. a Young W.F., Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85(8): 2854-9.
- London G.M., Blacher J., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001. 38(3): 434-8.
- Lumachi F., Ermani M., Basso S.M., Armanini D., Iacobone M., et al. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg* 2005. 71(10): 864-9.
- Lumachi F., Ermani M., Frego M., Pilon F., Filosa T., et al. Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up. *In Vivo* 2006. 20(6B): 887-90.
- Mahmud A. Reducing arterial stiffness and wave reflection - Quest for the Holy Grail? *Artery Research* 2007. Vol. 1(1): 13-19.
- Mahmud A. a Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005. 46(5): 1118-22.
- Malek A.M., Alper S.L. a Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama* 1999. 282(21): 2035-42.

- Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Corrao G., et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007. 49(6): 1265-70.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007. 25(6): 1105-87.
- Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004. 25(2): 309-40.
- Marini F., Falchetti A., Del Monte F., Carbonell Sala S., Tognarini I., et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2006. 1: 45.
- Matsumura K., Fujii K., Oniki H., Oka M. a Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006. 19(1): 13-8.
- Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., van den Elzen A.P., Schalekamp M.A., Asmar R., et al. Moderate alcohol consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005. 60(11): 1479-83.
- Mattsson C. a Young W.F., Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006. 2(4): 198-208; quiz, 1 p following 230.
- Maule S., Mulatero P., Milan A., Leotta G., Caserta M., et al. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *J Hypertens* 2006. 24(12): 2459-64.
- McEniery C.M., Wallace S., Mackenzie I.S., McDonnell B., Yasmin, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006. 48(4): 602-8.
- McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R., Qasem A., Wilkinson I.B., et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005. 46(9): 1753-60.
- Meaney E., Samaniego V., Alva F., Valdovinos R.A., Marrufo R., et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999. 20(3): 203-5.
- Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A. a Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001. 21(12): 2046-50.
- Melmed, Kronenberg, Larsen a Polonsky. *Williams Textbook of Endocrinology*. (2007). Philadelphia, Saunders.
- Meria P., Kempf B.F., Hermieu J.F., Plouin P.F. a Duclos J.M. Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *J Urol* 2003. 169(1): 32-5.
- Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E., et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005. 45(8): 1243-8.

- Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010. 121(4): 505-11.
- Montori V.M., Schwartz G.L., Chapman A.B., Boerwinkle E. a Turner S.T. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001. 76(9): 877-82.
- Moser M. a Setaro J.F. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006. 355(4): 385-92.
- Nainby-Luxmoore J.C., Langford H.G., Nelson N.C., Watson R.L. a Barnes T.Y. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982. 55(2): 303-6.
- Namasivayam M., McDonnell B.J., McEniery C.M. a O'Rourke M.F. Does wave reflection dominate age-related change in aortic blood pressure across the human life span? *Hypertension* 2009. 53(6): 979-85.
- Napoli C., Di Gregorio F., Leccese M., Abete P., Ambrosio G., et al. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. *J Investig Med* 1999. 47(5): 212-21.
- Nichols W.W., McDonald D.A. a O'Rourke M.F. *McDonald's blood flow in arteries : theoretical, experimental, and clinical principles*. (2005). London New York, NY, Hodder Arnold ; Distributed in the United States of America by Oxford University Press.
- Nilsson I.L., Aberg J., Rastad J. a Lind L. Circadian cardiac autonomic nerve dysfunction in primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Surgery* 2003. 134(6): 1013-9; discussion 1019.
- Nilsson I.L., Aberg J., Rastad J. a Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005. 137(6): 632-8.
- Nishimura M., Uzu T., Fujii T., Kuroda S., Nakamura S., et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999. 33(2): 261-6.
- Nuzzo V., Tauchmanova L., Fonderico F., Trotta R., Fittipaldi M.R., et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002. 147(4): 453-9.
- O'Callaghan C.J. a Williams B. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha- and beta-adrenoceptor stimulation. *J Hypertens* 2002. 20(2): 287-94.
- O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995. 26(1): 2-9.
- O'Rourke M.F., Pauca A. a Jiang X.J. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001. 51(6): 507-22.
- Oelkers W., Diederich S. a Bahr V. Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85(9): 3266-70.
- Ogard C.G., Engholm G., Almdal T.P. a Vestergaard H. Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark. *World J Surg* 2004. 28(1): 108-11.
- Omura M., Saito J., Yamaguchi K., Kakuta Y. a Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients

- visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004. 27(3): 193-202.
- Opocher G., Rocco S., Carpena G., Vettoretti A., Cimolato M., et al. Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1992. 5(11): 811-6.
- Pang P.K., Shan J.J., Lewanczuk R.Z. a Benishin C.G. Parathyroid hypertensive factor and intracellular calcium regulation. *J Hypertens* 1996. 14(9): 1053-60.
- Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Safar M.E. a London G.M. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005. 45(4): 592-6.
- Perkovic V., Hewitson T.D., Kelynack K.J., Martic M., Tait M.G., et al. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2003. 26(1): 27-33.
- Pikus T., Widimský J.j., Zelinka T., Rosa J., Štrauch B., et al. Prevalence and clinical characteristics of resistant hypertension in a specialist center. *Cor Vasa* 2007. 49(10): 351-354.
- Pirro M., Schillaci G., Savarese G., Gemelli F., Vaudo G., et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2004. 34(5): 335-41.
- Raison J., Rudnichi A. a Safar M.E. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens* 2002. 16(10): 705-10.
- Rajzer M.W., Wojciechowska W., Klocek M., Palka I., Brzozowska-Kiszka M., et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008. 26(10): 2001-7.
- Rashid G., Bernheim J., Green J. a Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007. 292(4): F1215-8.
- Rashid G., Bernheim J., Green J. a Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. *Nephrol Dial Transplant* 2007. 22(10): 2831-7.
- Rashid G., Bernheim J., Green J. a Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Clin Invest* 2008. 38(11): 798-803.
- Ringe J.D. Reversible hypertension in primary hyperparathyroidism--pre- and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr* 1984. 62(10): 465-9.
- Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., Desideri G., Fabris B., et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006. 48(11): 2293-300.
- Routledge F.S., McFetridge-Durdle J.A. a Dean C.R. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007. 23(2): 132-8.
- Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J., Bilezikian J.P. a Silverberg S.J. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. 90(6): 3326-30.

- Rubin M.R., Rundek T., McMahon D.J., Lee H.S., Sacco R.L., et al. Carotid artery plaque thickness is associated with increased serum calcium levels: the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis* 2007. 194(2): 426-32.
- Saba P.S., Roman M.J., Longhini C., Scorzoni D., Pini R., et al. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999. 19(11): 2788-94.
- Safar M. *Arteries in clinical hypertension*. (1994). Philadelphia, Lippincott - Raven Publishers.
- Safar M. *Macro- and Microcirculation in Hypertension*. (2005).
- Safar M. a O'Rourke M.F. *Arterial stiffness in hypertension*. (2006). Edinburgh ; New York, Elsevier.
- Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T., Chun T.Y., Wagner M.A., et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005. 46(3): 481-7.
- Sangal A.K. a Beevers D.G. Parathyroid hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983. 286(6364): 498-9.
- Sancho J.J., Rouco J., Riera-Vidal R. a Sitges-Serra A. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World J Surg* 1992. 16(4): 732-5; discussion 736.
- Sasamura H., Kitamura Y., Nakamura M., Ryuzaki M. a Saruta T. Effects of the angiotensin receptor blocker candesartan on arterial stiffness and markers of extracellular matrix metabolism in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006. 28(5): 511-20.
- Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B., Grant C.S., Farley D.R., et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001. 135(4): 258-61.
- Scuteri A., Lakatta E.G., Bos A.J. a Fleg J.L. Effect of estrogen and progestin replacement on arterial stiffness indices in postmenopausal women. *Aging (Milano)* 2001. 13(2): 122-30.
- Seeman T., Widimský J., Hampf M. a Bernhardt R. Abolished nocturnal blood pressure fall in a boy with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Hum Hypertens* 1999. 13(12): 823-8.
- Shoback D., Sellmeyer D. a Bikle D.D. Metabolic Bone Disease. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. (2007) D. G. Gardner and S. D., McGraw-Hill Medical.
- Shoji T., Emoto M., Shinohara K., Kakiya R., Tsujimoto Y., et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001. 12(10): 2117-24.
- Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H., Toyofuku M., Tasaki N., et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005. 69(3): 259-64.
- Schlaich M.P., Sobotka P.A., Krum H., Whitbourn R., Walton A., et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009. 54(6): 1195-201.
- Schram M.T., Henry R.M., van Dijk R.A., Kostense P.J., Dekker J.M., et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004. 43(2): 176-81.
- Sica D.A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr Heart Fail Rep* 2005. 2(2): 65-71.

- Siebenhofer A., Kemp C., Sutton A. a Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999. 13(9): 625-9.
- Singh R., Barden A., Mori T. a Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001. 44(2): 129-46.
- Sitges-Serra A., Rosa P., Valero M., Membrilla E. a Sancho J.J. Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism: controversies and evidence-based approach. *Langenbecks Arch Surg* 2008. 393(3): 239-44.
- Smith J.C., Page M.D., John R., Wheeler M.H., Cockcroft J.R., et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85(10): 3515-9.
- Souček M. *Klinická patofyziologie hypertenze*. (2002). Praha, Grada Pub.
- Spinelli C., Bonadio A.G., Berti P., Materazzi G. a Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Invest* 2000. 23(4): 255-7.
- Stowasser M. a Gordon R.D. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* 2004. 217(1-2): 33-9.
- Stowasser M., Gordon R.D., Rutherford J.C., Nikwan N.Z., Daunt N., et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001. 2(3): 156-69.
- Stowasser M., Sharman J., Leano R., Gordon R.D., Ward G., et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. 90(9): 5070-6.
- Strand A.H., Gudmundsdottir H., Os I., Smith G., Westheim A.S., et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006. 24(5): 905-13.
- Sutton-Tyrrell K., Mackey R.H., Holubkov R., Vaitkevicius P.V., Spurgeon H.A., et al. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly. *Am J Hypertens* 2001. 14(5 Pt 1): 463-8.
- Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005. 111(25): 3384-90.
- Sutton-Tyrrell K., Newman A., Simonsick E.M., Havlik R., Pahor M., et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001. 38(3): 429-33.
- Šindelka G., Widimský J., Haas T., Prázný M., Hilgertová J., et al. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000. 108(1): 21-5.
- Štrauch B., Petrák O., Wichterle D., Zelinka T., Holaj R., et al. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006. 19(9): 909-14.
- Štrauch B., Zelinka T., Hampf M., Bernhardt R. a Widimský J., Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003. 17(5): 349-52.

- Tatchum-Talom R., Martel C. a Marette A. Influence of estrogen on aortic stiffness and endothelial function in female rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002. 282(2): H491-8.
- Tedesco M.A., Natale F., Di Salvo G., Caputo S., Capasso M., et al. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 2004. 18(7): 469-73.
- ter Avest E., Holewijn S., Bredie S.J., van Tits L.J., Stalenhoef A.F., et al. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens* 2007. 20(3): 263-9.
- Terai M., Ohishi M., Ito N., Takagi T., Tatara Y., et al. Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) study. *Hypertens Res* 2008. 31(6): 1135-45.
- Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E., Shinohara K., Hatsuda S., et al. Central versus peripheral arterial stiffness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2010.
- Uzu T., Nishimura M., Fujii T., Takeji M., Kuroda S., et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* 1998. 16(12 Pt 1): 1745-8.
- Vaitkevicius P.V., Lane M., Spurgeon H., Ingram D.K., Roth G.S., et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001. 98(3): 1171-5.
- Van Bortel L.M., Duprez D., Starmans-Kool M.J., Safar M.E., Giannattasio C., et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002. 15(5): 445-52.
- van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H., Hoeks A.P., Boudier H.A., et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000. 35(2): 637-42.
- van der Horst-Schrivers A.N., Kerstens M.N. a Wolffenbuttel B.H. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. *Neth J Med* 2006. 64(8): 290-5.
- van Popele N.M., Mattace-Raso F.U., Vliegenthart R., Grobbee D.E., Asmar R., et al. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006. 24(12): 2371-6.
- Vantyghem M.C., Ronci N., Provost F., Ghulam A., Lefebvre J., et al. Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *Eur J Endocrinol* 1999. 141(3): 279-85.
- Vestergaard P., Mollerup C.L., Frokjaer V.G., Christiansen P., Blichert-Toft M., et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003. 27(2): 216-22.
- Vestergaard P. a Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *Bmj* 2003. 327(7414): 530-4.
- Vidt D.G. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000. 107(5): 57-60, 63-4, 67-8, 70.

- Vlachopoulos C., Aznaouridis K. a Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010. 55(13): 1318-27.
- Vlachopoulos C. a O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000. 25(5): 303-67.
- Walker M.D., Fleischer J., Rundek T., McMahon D.J., Homma S., et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009. 94(10): 3849-56.
- Walker M.D. a Silverberg S.J. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008. 31(10): 925-31.
- Wallace S.M., Yasmin, McEniery C.M., Maki-Petaja K.M., Booth A.D., et al. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2007.
- Wang K.L., Cheng H.M., Sung S.H., Chuang S.Y., Li C.H., et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension* 2010. 55(3): 799-805.
- Weber K.T. Heart-hitting tales of salt and destruction. *J Lab Clin Med* 2000. 136(1): 7-13.
- Weber T., Auer J., O'Rourke M.F., Kvas E., Lassnig E., et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004. 109(2): 184-9.
- Westerbacka J., Tamminen M., Cockcroft J. a Yki-Jarvinen H. Comparison of in vivo effects of nitroglycerin and insulin on the aortic pressure waveform. *Eur J Clin Invest* 2004. 34(1): 1-8.
- Widimský J. *Hypertenze* (2004). Praha, Triton.
- Widimský J., Jr., Cífková R., Špinar J., Filipovský J., Grundmann M., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze - verze 2007. *Cor Vasa* 2008. 1: K3-23.
- Widimský J., Jr., Šindelka G., Haas T., Prázný M., Hilgertová J., et al. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Res* 2000. 49(2): 241-4.
- Widimský J., Jr., Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Rosa J., et al. Feochromocytom: diagnostika a léčba. *Cas Lek Cesk* 2009. 148(8): 365-9.
- Wilkinson I.B., Franklin S.S., Hall I.R., Tyrrell S. a Cockcroft J.R. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001. 38(6): 1461-6.
- Wilkinson I.B., Fuchs S.A., Jansen I.M., Spratt J.C., Murray G.D., et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998. 16(12 Pt 2): 2079-84.
- Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., Cockcroft J.R., Newby D.E., et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000. 525 Pt 1: 263-70.
- Wilkinson I.B., Prasad K., Hall I.R., Thomas A., MacCallum H., et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002. 39(6): 1005-11.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006. 113(9): 1213-25.

- Williams E.D., Boddy K., Brown J.J., Cumming A.M., Davies D.L., et al. Body elemental composition, with particular reference to total and exchangeable sodium and potassium and total chlorine, in untreated and treated primary hyperaldosteronism. *J Hypertens* 1984. 2(2): 171-6.
- Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006. 113(5): 664-70.
- Yakovlevitch M. a Black H.R. Resistant hypertension in terciary care clinic. *Arch Intern Med* 1991. 151: 1786-92.
- Yasmin a Brown M.J. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Qjm* 1999. 92(10): 595-600.
- Yasmin, Falzone R. a Brown M.J. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004. 17(4): 292-8.
- Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., Dakham Z., Pulsalkar P., et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005. 25(2): 372.
- Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., Mackenzie I.S., Cockcroft J.R., et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004. 24(5): 969-74.
- Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007. 66(5): 607-18.
- Young W.F., Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003. 144(6): 2208-13.
- Young W.F., Jr. a Klee G.G. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988. 17(2): 367-95.
- Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B., Grant C.S., Farley D.R., et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004. 136(6): 1227-35.
- Zelinka T., Holaj R., Petrák O., Štrauch B., Kasalický M., et al. Life-threatening arrhythmia caused by primary aldosteronism. *Med Sci Monit* 2009. 15(12): CS174-7.
- Zelinka T., Pacák K. a Widimský J., Jr. Characteristics of blood pressure in pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006. 1073: 86-93.
- Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Holaj R., Rosa J., et al. HIGH INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PHEOCHROMOCYTOMA. *Journal of Hypertension* 2009. 27: S442-S442.
- Zelinka T., Štrauch B., Pecen L. a Widimský J., Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004. 18(2): 107-11.
- Zhang H. a Faber J.E. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different alpha1-adrenoceptor subtypes. *Circ Res* 2001. 89(9): 815-22.
- Zieman S.J., Melenovsky V., Clattenburg L., Corretti M.C., Capriotti A., et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007. 25(3): 577-83.

- Zieman S.J., Melenovsky V. a Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005. 25(5): 932-43.
- Zoungas S., Cameron J.D., Kerr P.G., Wolfe R., Muske C., et al. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007. 50(4): 622-30.